

Université de Montréal

**Nouvelles exploitations des tétrazoles comme précurseurs en synthèse organique: accès aux morpholines, cyanamides et produits naturels**

*Par*

Edouard Duchamp

Département de Chimie, Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor*

en chimie

Janvier 2021

© Edouard Duchamp, 2021

Université de Montréal

Département de Chimie, Facultés des Arts et des Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Nouvelles exploitations des tétrazoles comme précurseurs en synthèse organique: accès aux morpholines, cyanamides et produits naturels**

*Présentée par*

**Edouard Duchamp**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Shawn Collins**

Président-rapporteur

**Stephen Hanessian**

Directeur de recherche

**Hélène Lebel**

Membre du jury

**Janine Cossy**

Examineur externe

## Résumé

Les cycles azotés font partie intégrante de la vie sur Terre. Cette thématique est transcrite dans les travaux de cette thèse à travers les tétrazoles et les morpholines.

Les morpholines sont des azacycles saturés possédant de nombreuses propriétés physico-chimiques et structurales intéressantes, ce qui en fait un motif de choix en chimie médicinale. L'essor des morpholines est d'autant plus important que les industries pharmaceutiques tendent à limiter l'utilisation de cycles insaturés au profit de motifs permettant des structures plus complexes et occupant les trois dimensions de l'espace. Ainsi, le développement de nouvelles voies d'accès aux morpholines est contemporain. La contribution présentée dans ce manuscrit s'appuie sur la réduction de tétrazoles oxabicycliques par des hydrures. Le mécanisme du clivage réductif du tétrazole en amine a par ailleurs été étudié et élucidé.

Les cyanamides forment un groupement fonctionnel intéressant grâce à leur nature électronique ambivalente. Elles sont de plus en plus utilisées en chimie médicinale en tant qu'inhibiteurs covalents. Alors que les cyanamides ont été découvertes à l'aube de la chimie organique, leurs synthèses ont traditionnellement eu recours à des sources de cyanure, composé extrêmement toxique. La métallation en position 5 des tétrazoles 1-substitués permet d'induire la rétrocyclisation spontanée conduisant à l'expulsion d'une molécule de diazote et d'un sel de cyanamidure. Ce sel a pu être isolé ou alkylé *in situ*, offrant une nouvelle voie d'accès aux cyanamides sans source de cyanure. Les cyanamides ainsi obtenues ont pu être diversifiées en amidines par addition d'organolithiens.

La Polygonapholine est un alcaloïde contenant une morpholine 2,6-disubstituée isolé en 1997. La structure rapportée est probablement erronée et seule une synthèse en laboratoire peut confirmer son exactitude. Ainsi, la première synthèse totale de ce produit naturel a été débutée et est présentée dans le dernier chapitre de ce manuscrit.

**Mots-clés:** tétrazole, morpholine, clivage réductif, étude mécanistique, cyanamide, amidine, Polygonapholine, synthèse totale.

## Abstract

Nitrogen-containing rings are core entities in the living world. This theme is conveyed in the manuscript through tetrazoles and morpholines.

Morpholines are saturated azacycles possessing numerous physico-chemical and structural properties, which makes them a motif of interest in medicinal chemistry. The impact of morpholines is even more important as pharmaceutical industries try to avoid overuse of unsaturated rings in favor of saturated motifs that allow for more complex structures in the three dimensions. Therefore, development of new methods to access morpholines is an ongoing activity in many laboratories. The approach presented herein relies on the hydride reduction of oxabicyclic tetrazoles to morpholines. A detailed mechanism of the reductive cleavage of the tetrazole unit is presented.

Cyanamides are endowed with an ambident electronic character that adds value to this functional group. They are widely used in drug design as covalent inhibitors. Even though cyanamides were discovered in late 19<sup>th</sup> century, their synthesis has traditionally relied on the cyanation of amines using toxic cyanide reagents. 1-Substituted 5-metalotetrazoles undergo rapid cycloreversion releasing dinitrogen and forming N-metalated cyanamide salts. The salts can be isolated or alkylated *in situ*, providing a new method for accessing cyanamides without the use of cyanide reagents. The obtained cyanamides could be subjected to an addition reaction with organolithium reagents, thereby yielding novel amidines.

The alkaloid Polygonapholine is a 2,6-disubstituted morpholine isolated in 1997. The reported structure has never been confirmed, nor has the natural product been synthesized in the laboratory. Efforts towards its total synthesis and stereochemical confirmation is presented in the last chapter of the thesis.

**Keywords:** tetrazole, morpholine, reductive cleavage, mechanistic study, cyanamide, amidine, Polygonapholine, total synthesis.

# Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	14
Liste des sigles et abréviations.....	20
Remerciements.....	29
Chapitre 1 – Introduction aux tétrazoles.....	31
1.1 Les cycles azotés insaturés en chimie organique.....	31
1.2 Les tétrazoles.....	34
1.2.1 Généralités et nomenclature.....	34
1.2.2 Propriétés acido-basiques.....	35
1.2.3 Les tétrazoles à l'état naturel?.....	36
1.3 Utilisation des tétrazoles.....	37
1.3.1 Synthèse organique.....	37
1.3.1.1 Précurseurs d'alcynes.....	37
1.3.1.2 Couplage nucléotidique / Catalyseur.....	41
1.3.1.3 Groupement <i>ortho</i> -directeur.....	43
1.3.2 Chimie médicinale.....	44
1.3.2.1 Tétrazoles 5-substitués.....	44
1.3.2.2 Tétrazoles N-monosubstitués.....	48
1.3.2.3 Tétrazoles 1,5-disubstitués.....	48

1.3.2.4	Tétrazoles 2,5-disubstitués .....	49
1.3.3	Autres utilisations.....	50
1.4	Voies de synthèse.....	50
1.4.1	Tétrazoles 5-substitués .....	50
1.4.1.1	À partir de nitriles.....	50
1.4.1.2	À partir d'aldoximes .....	54
1.4.2	Tétrazoles 1-substitués .....	55
1.4.2.1	À partir d'isonitriles .....	55
1.4.2.2	À partir d'amines .....	56
1.4.3	Tétrazoles 1,5-disubstitués .....	57
1.4.3.1	À partir d'amides.....	58
1.4.3.2	À partir de nitriles.....	59
1.4.3.3	Réaction multicomposants.....	60
1.4.3.4	C-alkylation.....	62
1.4.3.5	Réarrangement de Beckmann/Schmidt .....	63
1.4.4	Tétrazoles 2-substitués et 2,5-disubstitués .....	64
Chapitre 1- <i>bis</i> – Introduction aux morpholines .....		67
1.5	Propriétés des morpholines .....	67
1.6	Utilisation des morpholines en chimie médicinale .....	69
1.7	Voies de synthèse principales .....	70
1.7.1	À partir de 1,2-aminoalcools .....	71
1.7.2	Synthèse par voie organométallique .....	74
1.7.3	Synthèse par réactions multicomposants .....	76
1.8	Conclusion des chapitres bibliographiques.....	78

1.9 Objectifs de la thèse .....	78
Chapitre 2 – Synthèse de morpholines par réduction des tétrazoles oxabicycliques .....	80
2.1 Synthèse des tétrazoles oxabicycliques .....	80
2.1.1 Origines de la découverte .....	80
2.1.2 Optimisation des conditions réactionnelles.....	82
2.1.3 Mécanisme de la réaction et sélectivité .....	84
2.2 Réduction des tétrazoles par des hydrures.....	86
2.2.1 Réaction initiale.....	87
2.2.2 Autres précédents .....	88
2.3 Synthèse des précurseurs tétrazoles oxabicycliques .....	89
2.3.1 Mise au point des conditions réactionnelles .....	89
2.3.2 Synthèse d’une série de composés .....	92
2.3.3 Substrats à problème .....	97
2.4 Optimisation de la réduction des tétrazoles.....	98
2.4.1 Sources d’hydrures.....	98
2.4.2 Température.....	100
2.4.3 Solvant.....	101
2.4.4 Additifs .....	101
2.5 Synthèse des morpholines .....	103
2.5.1 Morpholines 2,6-disubstituées à partir d'acétals .....	103
2.5.2 Morpholines 2,2',6-trisubstituées à partir de cétals.....	104
2.6 Alkylation des tétrazoles oxabicycliques et réduction en morpholines 2,2',6-trisubstituées .....	106
2.6.1 Alkylation des tétrazoles oxabicycliques.....	106

2.6.2 Réduction des tétrazoles oxabicycliques trisubstitués .....	109
2.6.3 Addition sur les aldéhydes .....	111
2.7 Étude mécanistique.....	114
2.7.1 Postulat initial.....	115
2.7.1.1 Expérience préliminaire .....	115
2.7.1.2 Découverte du fragment N <sub>3</sub> .....	116
2.7.1.3 Tentatives d'observation de l'intermédiaire imine.....	117
2.7.1.4 Épimérisation .....	118
2.7.2 Étude de l'épimérisation .....	119
2.7.2.1 Étude de l'acidité du proton benzylique .....	119
2.7.2.2 Comparaison de l'acidité des différents diastéréoisomères.....	120
2.7.2.3 Tentatives de piégeage du carbanion .....	121
2.7.2.4 Expériences de marquage isotopique.....	123
2.7.3 Suggestion d'un nouveau mécanisme .....	124
2.8 Conclusion .....	125
Chapitre 3 – Dégradation des 5-métallotétrazoles en cyanamides et étude de leur réactivité..	127
3.1 Propriétés des cyanamides .....	127
3.2 Utilisation des cyanamides.....	129
3.2.1 Synthèse organique.....	129
3.2.1.1 Réactivité du groupement amino .....	129
3.2.1.2 Réactivité du groupement cyano .....	130
3.2.1.3 Réactions radicalaires .....	134
3.2.1.4 Agents de cyanation non toxiques.....	136
3.2.2 Chimie médicinale .....	137



3.3 Synthèse des cyanamides.....	140
3.3.1 Alkylation des cyanamides .....	141
3.3.2 Cyanation des amines .....	141
3.3.3 Réarrangement .....	144
3.3.4 Précédents de dégradation des tétrazoles .....	145
3.4 Optimisation des conditions réactionnelles.....	146
3.5 Synthèse d'une bibliothèque de composés .....	149
3.6 Isolement des sels alcalins de cyanamide et études de la réactivité.....	152
3.6.1 Caractéristiques spectrales et physico-chimiques.....	154
3.6.1.1 Aspect physique .....	154
3.6.1.2 Spectre Infra-Rouge .....	155
3.6.1.3 Estimation de la basicité .....	155
3.6.2 Réactivité.....	156
3.6.2.1 Nucléophilie .....	156
3.6.2.2 Formation de liaison N-C <sub>sp2</sub> .....	158
3.7 Réactivité des cyanamides et formation d'amidines .....	160
3.7.1 Formation de 1,2,4-oxadiazoles.....	160
3.7.2 Formation d'amidines .....	163
3.7.2.1 Réactions pionnières.....	163
3.7.2.2 Élimination du groupement CN.....	166
3.7.2.3 Synthèse d'une série de composés .....	167
3.8 Conclusion .....	170
Chapitre 4 – Synthèse de tétrazoles oxabicycliques par C-alkylation – Exploration de la synthèse totale de la Polygonapholine .....	172

4.1 Structure de la Polygonapholine et précédents bibliographiques .....	172
4.1.1 Découverte de la Polygonapholine .....	172
4.1.2 Synthèses totales des Chélonines A et C.....	173
4.2 Analyse rétrosynthétique et voie de synthèse initiale.....	176
4.2.1 Synthèse du fragment 4.8 .....	177
4.2.2 Nouvelle voie de synthèse .....	178
4.2.3 Synthèse du fragment 4.16 .....	178
4.3 Synthèse de la morpholine par réduction de tétrazole oxabicyclique .....	180
4.3.1 Formation du tétrazole oxabicyclique .....	180
4.3.2 Stratégies de synthèse de la morpholine.....	181
4.3.3 Exploration de la réactivité du lactol .....	182
4.3.3.1 Oxydation en lactone .....	182
4.3.3.2 Activation de l'alcool en groupe partant.....	184
4.3.3.3 Formation de l'alcène endocyclique .....	186
4.3.3.4 Réduction du tétrazole oxabicyclique en morpholine.....	187
4.4 Synthèse de la morpholine par cyclisation de diol .....	188
4.5 Dernières étapes de la synthèse de la Polygonapholine .....	191
4.6 Conclusion .....	194
Conclusion générale et perspectives .....	195
Références bibliographiques.....	199
Partie expérimentale.....	227
Annexes .....	229
Annexe 1: Procédures expérimentales du chapitre 2.....	229
1.1 General procedures.....	229

1. Formation of azido-acetals.....	229
2. Formation of oxabicyclic tetrazoles .....	229
3. Protection of alcohols with TBDPS.....	230
4. Reductive cleavage of tetrazoles.....	230
5. Alkylation of oxabicyclic tetrazoles .....	230
1.2 Characterization data .....	230
Annexe 2: Procédures expérimentales du chapitre 3.....	283
2.1 General procedures.....	283
1. Formation of tetrazoles.....	283
2. Formation of disubstituted cyanamides .....	284
3. Formation of monosubstituted cyanamides.....	284
4. Formation of cyanamide salts .....	284
5. Formation of free amidines.....	285
6. Formation of alkylated amidines.....	285
2.2 Characterization data .....	285
Annexe 3: Procédures expérimentales du chapitre 4.....	320
Annexe 4: Données rayon X .....	331
X-Ray data for compound 2.30k.....	331
X-Ray data for compound 2.31k.....	332
X-Ray data for compound 2.39a.....	333
X-Ray data for compound 2.40 .....	334
X-Ray data for compound S4.....	335
X-Ray data for compound 3.5m .....	337
Annexe 5: Coalescence des signaux RMN de 4.36.....	339

Annexe 6: Attribution des signaux RMN du composé 4.37 .....	340
---	-----

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Comparaison de l'acidité entre les acides carboxyliques et les analogues tétrazoles 5-substitués <sup>19</sup> .....	36
<b>Tableau 2.</b> Comparaison de la Proline et de l'analogue tétrazole dans les réactions organocatalysées <sup>39</sup> .....	43
<b>Tableau 3.</b> Comparaison du Losartan avec ses analogues acides carboxyliques.....	46
<b>Tableau 4.</b> Exemples de tétrazoles formés dans les conditions de Sharpless <sup>68</sup> .....	52
<b>Tableau 5.</b> Exemples de tétrazoles oxabicycliques obtenus par la méthode de Benoit Deschênes-Simard <sup>92</sup> .....	83
<b>Tableau 6.</b> Tentatives d'optimisation des conditions réactionnelles <sup>a</sup> .....	91
<b>Tableau 7.</b> Synthèse des tétrazoles oxabicycliques dérivés d'aldéhydes.....	94
<b>Tableau 8.</b> Synthèse des tétrazoles oxabicycliques dérivés de cétones.....	95
<b>Tableau 9.</b> Réversibilité des éthers de cyanohydrine.....	97
<b>Tableau 10.</b> Criblage des différentes sources d'hydrure.....	99
<b>Tableau 11.</b> Effets de la température sur la réaction.....	100
<b>Tableau 12.</b> Effets du solvant sur la réaction.....	101
<b>Tableau 13.</b> Étude des additifs sur la réaction.....	102
<b>Tableau 14.</b> C-alkylation des tétrazoles oxabicycliques <sup>161</sup> .....	107
<b>Tableau 15.</b> Optimisation des conditions de dégradation du tétrazole.....	148
<b>Tableau 16.</b> Optimisation des conditions dans la formation de 1,2,4-oxadiazoles.....	162
<b>Tableau 17.</b> Neutralisation de l'amidine par différents électrophiles.....	164
<b>Tableau 18.</b> Criblage de différents acides de Lewis.....	165
<b>Tableau 19.</b> Comparaison de la nature du nucléophile.....	168
<b>Tableau 20.</b> Tentatives d'oxydation du lactol en lactone.....	183
<b>Tableau 21.</b> Conditions réactionnelles de la cyclisation du diol <b>4.33</b> en morpholine.....	189
<b>Tableau 22.</b> Tentatives de dé-O-méthylation.....	192
<b>Tableau 23.</b> Comparaison des données RMN du noyau morpholine <sup>a</sup> .....	193

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Molécules naturelles contenant des cycles azotés: acides aminés (bleu), bases nucléiques (orange) et ATP (violet).....	32
<b>Figure 2.</b> Structures de l'Oroïdine, d'un analogue triazole et de la Palau'amine.....	33
<b>Figure 3.</b> Structures de blockbusters dans la série des azoles .....	34
<b>Figure 4.</b> Formes tautomères des tétrazoles et nomenclature.....	35
<b>Figure 5.</b> Structure de l'unique produit supposément naturel comprenant un tétrazole et biosynthèse possible .....	37
<b>Figure 6.</b> Synthèse d'alcynes à partir de tétrazoles 5-substitués.....	38
<b>Figure 7.</b> Mécanisme de la formation d'alcyne à partir d'AHT.....	39
<b>Figure 8.</b> Formation d'alcyne à partir de cyanophosphate .....	40
<b>Figure 9.</b> Exemple de formation d'alcyne sur des substrats énolisables .....	40
<b>Figure 10.</b> Voie principale de couplage nucléotidique et mécanisme de la catalyse par les tétrazoles.....	42
<b>Figure 11.</b> Réaction d'orthoméallation compétitive des tétrazoles .....	44
<b>Figure 12.</b> Distribution des donneurs d'hydrogène à proximité d'un carboxylate ou d'un tétrazolate <sup>48</sup> .....	46
<b>Figure 13.</b> Modification structurale de la protéine cible engendrée par le tétrazole <sup>48</sup> .....	47
<b>Figure 14.</b> Structure des composés bioactifs comprenant un tétrazole 1-substitué.....	48
<b>Figure 15.</b> Données géométriques d'une amide <i>cis</i> et de l'analogue tétrazole 1,5-disubstitué....	49
<b>Figure 16.</b> Exemple de la formation de tétrazole par Wittenberger.....	51
<b>Figure 17.</b> Mécanismes possibles de formation de tétrazoles.....	53
<b>Figure 18.</b> Mécanisme de la formation de tétrazole catalysée par le couple TMSN <sub>3</sub> /R <sub>2</sub> Sn(O).....	53
<b>Figure 19.</b> Formation d'un organocatalyseur dérivé de la NMP .....	54
<b>Figure 20.</b> Exemples de formation de tétrazoles à partir d'aldoximes .....	54
<b>Figure 21.</b> Formation de dérivés tétrazoles contenant un ester boronique.....	56
<b>Figure 22.</b> Mécanisme de la formation de tétrazole à partir d'amine primaire .....	57
<b>Figure 23.</b> Formation de tétrazoles 1,5-disubstitués à partir d'amides .....	59

<b>Figure 24.</b> Réactions pionnières de la condensation des azotures organiques avec les nitriles ...	60
<b>Figure 25.</b> Équations générales des réactions multicomposants.....	61
<b>Figure 26.</b> Mécanisme simplifié de la réaction d'Ugi-tétrazole .....	62
<b>Figure 27.</b> Synthèse de tétrazoles 5-substitués selon Satoh.....	63
<b>Figure 28.</b> Synthèses de tétrazoles par réarrangement.....	63
<b>Figure 29.</b> Synthèse d'acides aminés $\alpha,\alpha'$ -disubstitués <i>via</i> les tétrazoles .....	64
<b>Figure 30.</b> Mécanisme de la formation stéréospécifique de tétrazoles à partir d'oximes .....	64
<b>Figure 31.</b> Synthèse de tétrazoles 2-monosubstitués par décarboxylation.....	65
<b>Figure 32.</b> Mécanisme de formation de tétrazoles 2,5-disubstitués à partir de sels de diazonium .....	65
<b>Figure 33.</b> Nouvelles voies d'accès aux tétrazoles 2,5-disubstitués.....	65
<b>Figure 34.</b> Conformères et nomenclature des morpholines.....	67
<b>Figure 35.</b> Synthèse de la morpholine à partir de la diéthanolamine.....	68
<b>Figure 36.</b> Produits naturels possédant une morpholine.....	68
<b>Figure 37.</b> Exemples de médicaments contenant une morpholine .....	70
<b>Figure 38.</b> Première synthèse énantio pure d'une morpholine.....	71
<b>Figure 39.</b> Synthèse de la morpholine de l'Aprépitant par Merck Process Group.....	72
<b>Figure 40.</b> Synthèse de morpholines à partir de chlorures d'acyles .....	73
<b>Figure 41.</b> Synthèse de morpholines par hydroxyalkylation diastéréosélective .....	73
<b>Figure 42.</b> Synthèse de morpholines substituées par la méthode SnAP .....	74
<b>Figure 43.</b> Mécanisme de la formation radicalaire des morpholines .....	75
<b>Figure 44.</b> Synthèse de morpholines catalysée à l'or .....	75
<b>Figure 45.</b> Équation générale de la synthèse de morpholines selon Cossy .....	76
<b>Figure 46.</b> Synthèse de la Reboxetine par réaction multicomposant .....	77
<b>Figure 47.</b> Synthèse de morpholines-tétrazoles par la réaction de Ugi.....	77
<b>Figure 48.</b> Fils conducteurs des chapitres du manuscrit .....	79
<b>Figure 49.</b> Étapes clefs de l'analyse rétrosynthétique de la Malayamycine A.....	80
<b>Figure 50.</b> Obtention inattendue d'un tétrazole .....	81
<b>Figure 51.</b> Mécanisme de la formation du produit inattendu .....	82

<b>Figure 52.</b> Synthèse de tétrazoles 5,5 et 5,6-bicycliques <sup>92</sup> .....	83
<b>Figure 53.</b> Mécanisme de formation des tétrazoles oxabicycliques <sup>146</sup> .....	84
<b>Figure 54.</b> États de transition expliquant la diastéréosélectivité.....	85
<b>Figure 55.</b> Réaction initiale de formation de dihydrooxazines .....	86
<b>Figure 56.</b> Réaction secondaire de formation des oxazines <sup>146</sup> .....	86
<b>Figure 57.</b> Découverte du clivage réductif des tétrazoles.....	87
<b>Figure 58.</b> Premiers exemples de la formation d'amines à partir de tétrazoles selon LaForge <sup>149</sup>	87
<b>Figure 59.</b> Autres exemples de réduction de tétrazoles en amines.....	88
<b>Figure 60.</b> Autre mode de réduction du tétrazole par des hydrures métalliques .....	89
<b>Figure 61.</b> Premiers exemples de tétrazoles oxabicycliques synthétisés au laboratoire .....	90
<b>Figure 62.</b> Formation du complexe intermédiaire de bore.....	90
<b>Figure 63.</b> Modèle d'attaque expliquant la diastéréosélectivité de <b>2.29k</b> .....	96
<b>Figure 64.</b> Structure cristallographique de <b>2.30k</b> .....	96
<b>Figure 65.</b> Substrats conduisant aux éthers de cyanohydrine .....	98
<b>Figure 66.</b> Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées <sup>a</sup> .....	104
<b>Figure 67.</b> Synthèse de morpholines 2,2',6-trisubstituées.....	105
<b>Figure 68.</b> Structure cristallographique de <b>2.31k•HCl</b> .....	105
<b>Figure 69.</b> Alkylation du tétrazole oxabicyclique <b>2.30ac</b> .....	108
<b>Figure 70.</b> Alkylation d'un tétrazole oxabicyclique non protégé .....	109
<b>Figure 71.</b> Réduction en morpholines des tétrazoles alkylés.....	110
<b>Figure 72.</b> Déalkylation des substrats <b>2.32k-l</b> en conditions réductrices .....	111
<b>Figure 73.</b> Additions de type Grignard du tétrazole oxabicyclique <b>2.30ac</b> .....	111
<b>Figure 74.</b> Mécanisme de la sélectivité pour le composé <i>syn-trans</i> .....	113
<b>Figure 75.</b> Structures cristallographiques des composés <b>2.39a</b> et <b>2.40</b> .....	114
<b>Figure 76.</b> Réduction d'un tétrazole oxabicyclique par des deutérures .....	115
<b>Figure 77.</b> Mécanisme initial suggéré.....	115
<b>Figure 78.</b> Synthèse de la <i>N</i> -éthylaniline par réduction de tétrazole .....	116
<b>Figure 79.</b> Substitution du brome par le précipité .....	116
<b>Figure 80.</b> Tentative de piégeage chimique de l'intermédiaire imine .....	117



<b>Figure 81.</b> Suivi RMN de la réduction de <b>2.42</b> .....	118
<b>Figure 82.</b> Hypothèses expliquant l'épimérisation des composés .....	119
<b>Figure 83.</b> Étude de l'acidité du proton benzylique .....	120
<b>Figure 84.</b> Comparaison des diastéréoisomères de <b>2.30a</b> .....	121
<b>Figure 85.</b> Parachèvement de la réaction avec différents électrophiles .....	122
<b>Figure 86.</b> Synthèse et réduction du tétrazole oxabicyclique deutéré <b>2.30ac-d</b> .....	123
<b>Figure 87.</b> Utilisation du Super-Hydride® deutéré dans la réduction des tétrazoles.....	124
<b>Figure 88.</b> Mécanisme de la réduction des tétrazoles oxabicycliques disubstitués .....	124
<b>Figure 89.</b> Forme tautomère et nomenclature des cyanamides.....	127
<b>Figure 90.</b> Première synthèse de la cyanamide d'hydrogène .....	128
<b>Figure 91.</b> Premiers composés naturels comportant le groupement cyanamide .....	128
<b>Figure 92.</b> Réactivité du groupement amino des cyanamides .....	130
<b>Figure 93.</b> Exemples d'addition d'alcoolates sur les cyanamides .....	131
<b>Figure 94.</b> Exemples d'addition d'amines sur les cyanamides .....	131
<b>Figure 95.</b> Addition d'organométalliques sur les cyanamides .....	132
<b>Figure 96.</b> Addition d'énolates sur les cyanamides .....	133
<b>Figure 97.</b> Synthèse d'aryles amidines par couplage au palladium .....	134
<b>Figure 98.</b> Exemples de quinazolinones naturelles et synthèses à partir de cyanamides .....	135
<b>Figure 99.</b> Mécanisme de la formation de quinazolinone .....	135
<b>Figure 100.</b> Utilisation de cyanamide comme agent de cyanation électrophile .....	137
<b>Figure 101.</b> Médicaments contre l'alcoolisme .....	138
<b>Figure 102.</b> Exemples de développement d'inhibiteurs covalents possédant des cyanamides..	140
<b>Figure 103.</b> Exemples d'alkylation de cyanamides.....	141
<b>Figure 104.</b> Exemples de cyanation électrophile .....	142
<b>Figure 105.</b> Méthode de cyanation des amines selon Merck Process .....	143
<b>Figure 106.</b> Exemple de cyanation nucléophile des amines secondaires .....	143
<b>Figure 107.</b> Formation de cyanamides à partir de thiourées.....	144
<b>Figure 108.</b> Synthèse de cyanamides par le réarrangement de Tiemann .....	144
<b>Figure 109.</b> Exemples historiques de la décomposition des tétrazoles en cyanamides .....	145

<b>Figure 110.</b> Exemples d'additions des 5-métallotétrazoles .....	146
<b>Figure 111.</b> Premières expériences de dégradation des tétrazoles .....	147
<b>Figure 112.</b> Synthèse des précurseurs tétrazoles N-substitués .....	149
<b>Figure 113.</b> Synthèse des cyanamides disubstituées par la dégradation des tétrazoles .....	150
<b>Figure 114.</b> Structure cristallographique de <b>3.5m</b> .....	151
<b>Figure 115.</b> Synthèse de cyanamides monosubstituées par la dégradation des tétrazoles .....	152
<b>Figure 116.</b> Mécanisme de la décomposition des 5-métallotétrazoles en cyanamides .....	153
<b>Figure 117.</b> Isolement des sels de cyanamidures .....	154
<b>Figure 118.</b> Points de fusion des sels et aspect de <b>3.8b</b> .....	154
<b>Figure 119.</b> Expériences de C-alkylation avec les sels de cyanamidure .....	155
<b>Figure 120.</b> Comparaison de la réactivité des sels .....	157
<b>Figure 121.</b> Influence du solvant sur la réaction de substitution des sels de cyanamidures .....	158
<b>Figure 122.</b> Réaction de substitution nucléophile aromatique avec un sel de cyanamidure .....	158
<b>Figure 123.</b> Addition <i>in situ</i> du crotonate de méthyle .....	159
<b>Figure 124.</b> Couplages type Buchwald-Hartwig avec les sels de cyanamidures .....	160
<b>Figure 125.</b> Première formation de 1,2,4-oxadiazole .....	161
<b>Figure 126.</b> Formation d'un 1,2,4-oxadiazole C-substitué .....	163
<b>Figure 127.</b> Reproduction des résultats d'Adams et Beebe .....	163
<b>Figure 128.</b> Tentatives d'addition d'organolithiens sur <b>3.5h</b> .....	166
<b>Figure 129.</b> Influence de la température sur le cours de la réaction .....	166
<b>Figure 130.</b> Mécanisme d'élimination du groupement nitrile .....	167
<b>Figure 131.</b> Autres additions d'organomagnésiens sur la cyanamide <b>3.5h</b> .....	169
<b>Figure 132.</b> Synthèse d'amidines avec des organolithiens .....	170
<b>Figure 133.</b> Structure proposée de la Polygonapholine .....	173
<b>Figure 134.</b> Dernières étapes de la synthèse de la Chélonine A .....	174
<b>Figure 135.</b> Synthèse d'un intermédiaire avancé de la Chélonine C par étherification réductrice .....	174
<b>Figure 136.</b> Synthèse d'intermédiaires avancés par étherification réductrice de dicétones .....	175
<b>Figure 137.</b> Formation de morpholine par oxypalladation et mécanisme .....	175

<b>Figure 138.</b> Synthèse asymétrique d'une morpholine catalysée à l'iridium .....	176
<b>Figure 139.</b> Coupures stratégiques de la synthèse de la Polygonapholine.....	177
<b>Figure 140.</b> Déprotection de l'éthynylanisole <b>4.9</b> .....	178
<b>Figure 141.</b> Nouvelle déconnexion de la Polygonapholine .....	178
<b>Figure 142.</b> Synthèse du fragment <b>4.16</b> .....	179
<b>Figure 143.</b> Couplage de Sonogashira avec l'acide propiolique .....	179
<b>Figure 144.</b> Synthèse du tétrazole oxabicyclique <b>4.12</b> .....	180
<b>Figure 145.</b> Différentes stratégies envisagées pour la synthèse du fragment <b>4.9</b> .....	182
<b>Figure 146.</b> Transformation de l'alcool en groupe partant .....	184
<b>Figure 147.</b> Tentatives d'implémentation d'un aromatique par réaction de Friedel-Craft .....	185
<b>Figure 148.</b> Autres réactions essayées sur le substrat <b>4.25</b> .....	185
<b>Figure 149.</b> Formation des alcènes endocycliques .....	186
<b>Figure 150.</b> Tentative de déprotonation de l'alcène endocyclique .....	187
<b>Figure 151.</b> Synthèse du diol précurseur de la morpholine .....	188
<b>Figure 152.</b> Obtention de la morpholine <b>4.9</b> .....	190
<b>Figure 153.</b> Synthèse de la triméthoxy-Polygonapholine .....	191

## Liste des sigles et abréviations

9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
°	Degré
° C	Degré Celsius
δ	Déplacement chimique
Δ	Chaleur
Å	Angström
%	Pourcentage
Ac	Acyle
ADN	Acide désoxyribonucléique
AHT	α-hydroxytétrazole
ALDH	Acétaldéhyde déshydrogénase
Am	Amyle
app	<i>Apparent</i>
APP	Acide polyphosphorique
aq.	<i>Aqueous</i>
Ar	Aromatique
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
av. J-C	Avant Jésus-Christ
BINOL	1,1-binaphtol

Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
br s	<i>Broad signal</i>
BTK	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Calcd.	<i>Calculated</i>
<i>cat.</i>	Catalyseur
cm	Centimètre
COX-2	Cyclooxygénase-2
Cp	Cyclopentadiène
Cy	Cyclohexyle
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
d	Doublet
<i>d.r</i>	Excès diastéréomérique
dba	Dibenzylidèneacétone
DBAD	di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloéthane
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Diéthylazodicarboxylate

<i>dec.</i>	Décomposition
DEPC	Diéthylcyanophosphate
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIC	Diisopropylcarbodiimide
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMP	Periodinane de Dess-martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTr	4,4'-diméthoxytrityle
DoM	Métallation <i>ortho</i> -dirigée
DPPA	Phosphorazoture de diphényle
E <sub>1</sub>	Élimination de type 1
E <sub>2</sub>	Élimination de type 2
<i>e.e</i>	Excès énantiomérique
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
EDG	Groupe électrodonneur
eq.	Équivalent
<i>Eq.</i>	Équation

Et	Éthyle
EWG	Groupement électroattracteur
FAAH	<i>Fatty acid amide hydrolase</i>
FBW	Fritsch-Buttenberg-Wiechell
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infra-Red</i>
g	Gramme
HFIP	Hexafluoroisopropanol
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentration inhibitrice médiane
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IR	Infra-rouge
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<i>J</i>	constante de couplage
JAK-3	<i>Janus' kinase 3</i>
JohnPHOS	2-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle
kcal	Kilocalorie
kg	Kilogramme
LA	Acide de Lewis
LDA	Di-(isopropyl)amidure de lithium
LiHMDS	<i>bis</i> -(triméthylsilyl)amidure de lithium
LG	Groupe partant

Log P	Logarithme du coefficient de partage
m	Multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	mol.L <sup>-1</sup>
m.p.	<i>Melting point</i>
Me	Méthyle
mg	Milligramme
mol	Mole
MS	Tamis moléculaire
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
MW	Micro-ondes
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NCTS	<i>N</i> -cyano- <i>N</i> -phenyl- <i>p</i> -méthylbenzènesulfonamide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
nm	Nanomètre
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Ns	Nosyle
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
org.	<i>Organic</i>
<i>p</i>	<i>para</i>



PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PG	Groupement protecteur
pH	Potentiel hydrogène
Ph	Phényle
PIA	<i>Pyrrole-Imidazole Alkaloids</i>
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
PIFA	<i>bis</i> -(trifluoroacétoxy)-iodobenzène
pKa	Logarithme de la constante d'acidité
PMB	4-méthoxybenzyle
PMP	4-méthoxyphényle
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
r.t	<i>Room temperature</i>
Rdt	Rendement
Red-Al	<i>bis</i> -(2-méthoxyéthoxy)aluminohydrure de sodium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSA	Relation Structure-Activité
<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butyllithium
sat.	<i>Saturated</i>
SFC	Chromatographie en phase supercritique
S <sub>E</sub> Ar	Substitution électrophile aromatique

SLAP	Protocole amine-silicium
SnAP	Protocole amine-étain
S <sub>N</sub> 1	Substitution nucléophile de type 1
S <sub>N</sub> 2	Substitution nucléophile de type 2
S <sub>N</sub> Ar	Substitution nucléophile aromatique
soln.	<i>Solution</i>
Super-Hydride®	Triéthylborohydrure de lithium
t	Triplet
<i>t</i>	Temps
T	Température
t.a	Température ambiante
<i>t</i> -BuXPBOS	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TBAF	Florure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylénédiamine
TMS	Triméthylsilyle

Tr	Trityle
Ts	Tosyle
UV	Ultra-violet
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XantPHOS	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

*Who dares, wins.*

## Remerciements

Firstly, I would like to express my gratitude to Stephen Hanessian who kindly accepted my application in his research group in 2016. I believe you quickly trusted me, and I hope that I have been up to your expectations. I am grateful for your mentorship and availability, especially considering your busy schedule. I am delighted that you allowed me to work freely in the laboratory and that I was able to test my own ideas. Thank you also for providing all the necessary means to do state-of-the-art research in excellent conditions. It was a long journey that has enriched me beyond measures, both from a professional and a personal point of view. I will always remember this short period of my life wherever I go.

Un grand merci à Michèle pour tout ce que tu as fait pour moi. Ta joie et ta générosité m'ont beaucoup épaulé dans les moments difficiles. Il est certain que sans ta présence, mon doctorat aurait été vécu différemment. Tu permets la bonne cohésion du groupe et je crois qu'on ne pourra jamais t'en être suffisamment reconnaissant. Mit freundlichen grüßen ! (*kein Deutsch kein problem...*)

Je remercie sincèrement les membres de mon jury de thèse, les professeurs Hélène Lebel et Shawn Collins, pour m'avoir suivi tout au long du doctorat et pour le temps qu'ils ont consacré aux réunions et à la correction du manuscrit ; à la professeure Janine Cossy d'avoir accepté d'évaluer la thèse en tant qu'examinatrice externe.

Je tiens à remercier les membres du personnel de l'Université de Montréal, le Dr. Pedro Aguiar pour les discussions et expériences faisant appel à la RMN ; au Dr. Thierry Maris pour l'acquisition des structures aux rayons X ; au service de spectrométrie de masse, notamment Karine Gilbert, que j'ai sans doute un peu embêtée avec les séparations chirales et les "fournées" d'échantillons de masse exacte.

Pendant ces 4 années, j'ai pu rencontrer de nombreuses personnes au sein du groupe que j'aimerais toutes remercier. Mention spéciale à Gaëtan Maertens, Julien Lalut, Jean-Baptiste Garsi et ses théories de mâle alpha, Sylvestre Bachollet et Madeleine pour les parties de bières pong, Scarlett Kiyeleko pour les nombreuses discussions. Gracias a mis amigos Colombianos Juan Salinas y Lorena Rico, fui muy triste cuando salisteis del grupo. Merci à Claire Montagnon de m'avoir

motivé à aller au gym, pour finalement finir la séance dans une chaîne de restauration rapide au grand M jaune... Un grand merci à Adrien Dumas pour avoir relu et corrigé le manuscrit, et à sa femme, Camille Dumas, pour sa sincérité déconcertante à mon égard. Je finirai par mentionner Sofiane Hocine et sa chiorée, Colombe "Costcoco" Vermilus, sans qui le confinement aurait été vraiment difficile. Mille mercis pour tous ces moments passés ensemble. Il reste cependant regrettable que vous teniez à déménager loin de moi.

Merci à mes stagiaires à la maîtrise, doctorants à leur tour, Parisa Moshfegh et Arthur Gaucherand. J'espère avoir été de bons conseils, juste dans mon encadrement, et que votre stage se soit avéré bénéfique dans la poursuite de votre cursus.

Merci aux membres des autres groupes que j'ai pu côtoyer durant le doctorat. Je suis navré de ne pas faire une liste nominative par peur d'en oublier. Néanmoins, je pense particulièrement à Morgane Sayes et Guillaume Benoît qui ont pris soin de relire les chapitres 1 et 2 du manuscrit ; à Calvine Lai et Gary Mathieu pour le prêt de réactifs et de l'appareil Infra-Rouge. À celles et ceux qui se sentiront concernés, je vous remercie pour toutes les "discussions de couloir" et soirées que nous avons eues ensemble.

I would also like to thank my former industrial supervisors, now friends, Dr. Giuseppe Cecere, Dr. Romain Siegrist and Gaël Jacob, who inculcated in me the culture of rigor, productivity and high standards. They enabled me to kick off the PhD on the right foot.

Merci à mon amie de longue date, Alexia Grangeon, qui tenait particulièrement à avoir son nom cité dans les remerciements.

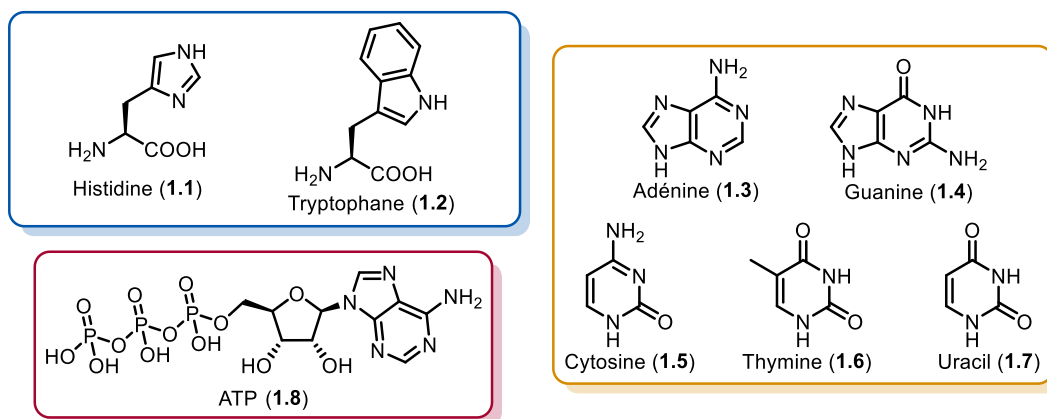
Enfin, un merci incommensurable à ma famille, qui malgré la distance, m'a toujours soutenu. Je pense en particulier à mes grands-parents, ma tante, ma sœur, mon beau-frère et mes deux petits neveux. Je suis extrêmement reconnaissant envers mes parents qui m'ont toujours aidé à m'épanouir, quel qu'en fût le sacrifice. Ces quelques lignes font bien pâle figure dans l'expression de ma gratitude. Je tiens également à manifester une attention particulière à mon parrain et mon pépé. Je ne vous oublie pas.

# Chapitre 1 – Introduction aux tétrazoles

Depuis le début de l'humanité, l'Homme a utilisé la nature pour subvenir à ses besoins, incluant notamment l'utilisation de plantes à des fins médicinales. Un important registre, le papyrus d'Ebers, faisant état de l'utilisation de 700 plantes en médecine traditionnelle, a été retrouvé et daté de l'Antiquité (2900 av. J-C).<sup>1</sup> Depuis, les produits naturels suscitent la curiosité au sein de la communauté scientifique. Alors que seulement 10% de la biodiversité ont été explorés d'après les dernières estimations, la découverte de nouveaux traitements reste un enjeu capital face à l'apparition continue de nouvelles maladies.<sup>2</sup> À l'interface entre la chimie et la biologie, l'étude des produits naturels permet la conception de médicaments qui n'auraient pas vu le jour en s'appuyant seulement sur la chimie combinatoire.<sup>2</sup> Un important nombre de médicaments sont en fait une réplique des structures trouvées dans la nature, la plupart contenant au moins un azacycle aromatique.<sup>3,4</sup>

## 1.1 Les cycles azotés insaturés en chimie organique

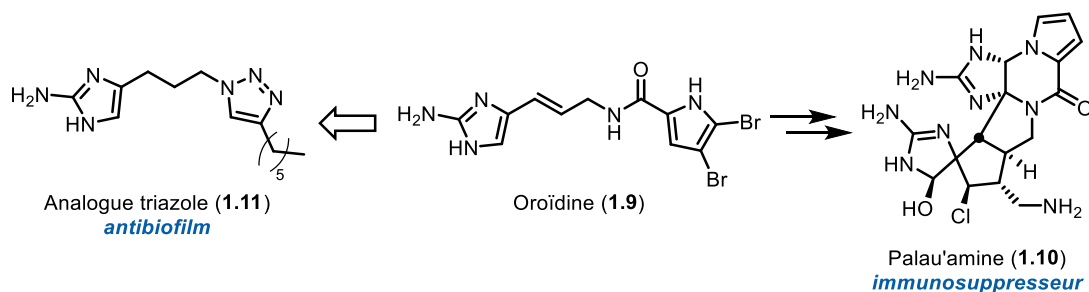
En 1985, l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée) a défini un hétérocycle comme une molécule organique possédant au moins deux éléments différents composant le squelette du cycle.<sup>5</sup> Ces motifs constituent un des grands pans de la chimie organique moderne et sont au cœur même de la vie sur Terre. En effet, des cycles aromatiques azotés sont retrouvés dans certains acides aminés naturels comme l'histidine (**1.1**) et le tryptophane (**1.2**). Plus important encore, les cycles purine et pyrimidine forment le noyau des différentes bases canoniques de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (Acide ribonucléique) (**1.3-1.7**).<sup>6</sup> Les cycles azotés fournissent également le "carburant" des êtres vivants par le biais de l'ATP (Adénosine triphosphate) (**1.8**) (Figure 1).<sup>7</sup>



**Figure 1.** Molécules naturelles contenant des cycles azotés: acides aminés (bleu), bases nucléiques (orange) et ATP (violet)

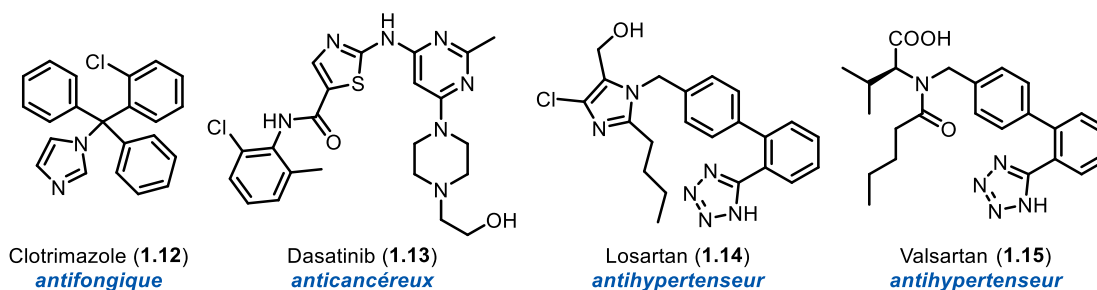
Un des faits intéressants est qu'un très grand nombre d'azacycles aromatiques aux structures bien plus diverses que celles mentionnées ci-dessus sont également présents dans la nature.<sup>4</sup> Ces molécules appartiennent au groupe des *alcaloïdes*, qui par définition, sont des molécules naturelles comprenant un atome d'azote basique, la racine du nom venant de "alcalin".<sup>8</sup> Par exemple, l'Oroïdine (**1.9**) a été isolée d'une éponge marine pour la première fois en 1971. Il s'agit du premier alcaloïde possédant un imidazole à avoir été découvert (Figure 2). Depuis, plusieurs structures plus complexes ont été isolées, mais toutes font partie de la famille des PIA (Alcaloïdes Pyrrole-Imidazole). Il est supposé que l'Oroïdine est en fait le précurseur commun à toutes ces molécules,<sup>9,10</sup> notamment la Palau'amine (**1.10**) qui a été synthétisée en 25 étapes par l'équipe du Pr. Baran en 2010.<sup>11</sup> Cette molécule malheureusement difficile d'accès, aurait des propriétés immunosuppressives.<sup>12</sup> Les défis synthétiques que représente une telle structure amènent les chimistes médicaux à la recherche d'analogues simplifiés par l'étude de la RSA (Relation Structure-Activité). Un analogue triazole **1.11** imitant la liaison amide de l'Oroïdine a par exemple été proposé comme régulateur de biofilms.<sup>13</sup>





**Figure 2.** Structures de l'Oroïdine, d'un analogue triazole et de la Palau'amine

Avec des propriétés électroniques intéressantes, les azoles sont très utilisés en chimie médicinale du fait de leur polyvalence.<sup>14</sup> Environ 59% des médicaments autorisés par la FDA (*Food and Drug Administration*) contiennent un cycle azoté,<sup>15</sup> saturé ou non. Parmi eux, quelques exemples notoires peuvent être mentionnés. Le Clotrimazole (**1.12**), un dérivé d'imidazole, est un antifongique à large spectre commercialisé dès 1972 et inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (Figure 3). Les imidazoles sont couramment utilisés pour ce type d'applications.<sup>14,15</sup> La grande majorité (67%) des analogues soufrés des imidazoles, les thiazoles, sont présents dans les antibiotiques basés sur les  $\beta$ -lactames.<sup>15</sup> Cependant, ils existent aussi dans d'autres applications, avec pour exemple le Dasatinib (**1.13**) commercialisé par Bristol Myers-Squibb sous le nom de Sprycel® pour le traitement contre la leucémie.<sup>16</sup> Le Dasatinib est le thiazole le plus vendu en 2018.<sup>17</sup> Enfin, les tétrazoles ne sont pas en reste puisqu'ils composaient 16 des médicaments approuvés par la FDA en 2014.<sup>15</sup> Un exemple phare d'utilisation des tétrazoles se trouve dans les traitements contre l'hypertension artérielle ou les maladies cardiaques, avec notamment le Losartan (**1.14**) et ses dérivés (Valsartan (**1.15**)) qui s'avèrent très efficaces avec peu d'effets secondaires.<sup>18</sup> Ces composés sont eux aussi inscrits sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS et leurs recettes ont été estimées à 5.49 milliards de dollars en 2018.<sup>17</sup>



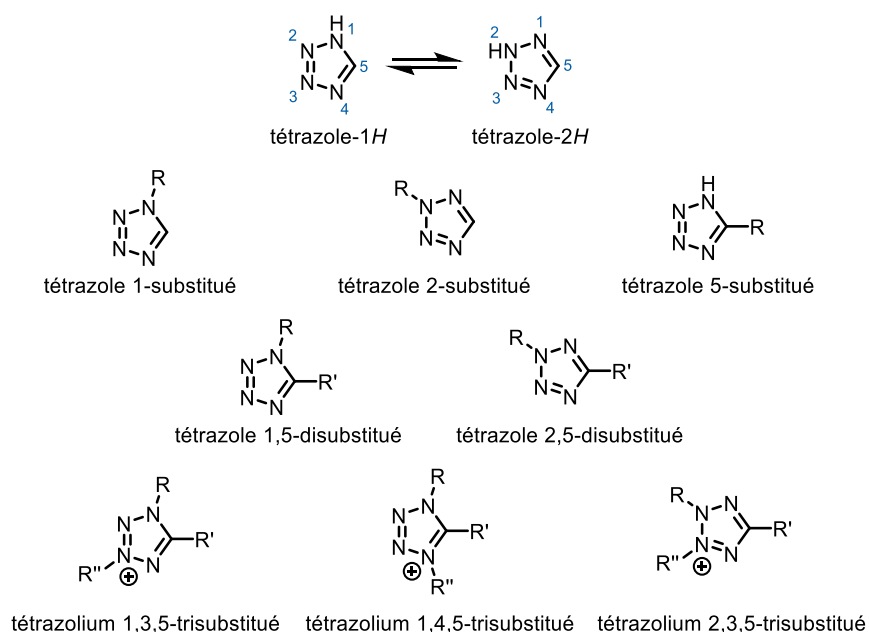
**Figure 3.** Structures de blockbusters dans la série des azoles

En plus de leur importance en chimie médicinale, les tétrazoles possèdent un vaste champ d'applications dans bien d'autres domaines. L'objectif de cette thèse se focalisera néanmoins sur l'étude des propriétés réactionnelles des tétrazoles, avec en particulier, la renaissance, l'exploitation et la valorisation de réactions oubliées dans les annales de la littérature de la chimie organique.

## 1.2 Les tétrazoles

### 1.2.1 Généralités et nomenclature

Les tétrazoles sont des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons constitués de 4 atomes d'azote et d'un atome de carbone. Il s'agit de cycles stables ayant le ratio d'azote/carbone le plus élevé en chimie organique.<sup>19</sup> Les tétrazoles peuvent exister sous deux formes tautomères généralement en équilibre.<sup>20</sup> Néanmoins, cet équilibre peut être déplacé par la présence de substituants sur le carbone ou selon la polarité du solvant.<sup>21</sup> Selon la substitution, les tétrazoles peuvent être non-, mono- ou disubstitués en suivant la nomenclature présentée à la Figure 4. Plus rarement, ils peuvent être trouvés sous forme de sels chargés positivement alors appelés tétrazoliums lorsqu'ils sont trisubstitués.<sup>22</sup>



**Figure 4.** Formes tautomères des tétrazoles et nomenclature

La première synthèse d'un tétrazole est attribuée au chimiste suédois Bladin en 1885.<sup>23</sup> La structure proposée était le 1-phenyl-5-carbonitrile tétrazole même si de nombreux doutes ont subsisté les années suivantes.<sup>20</sup> Plus tard, Hantzsch et Vagt ont rapporté la synthèse du 5-aminotétrazole par la cycloaddition [3+2] entre une cyanamide et l'acide hydrazoïque.<sup>24</sup> Depuis, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées et de nouvelles publications apparaissent régulièrement à l'heure de l'écriture de cette thèse. Quelques exemples sélectionnés sont abordés dans la sous-partie 1.4 Voies de synthèse.

### 1.2.2 Propriétés acido-basiques

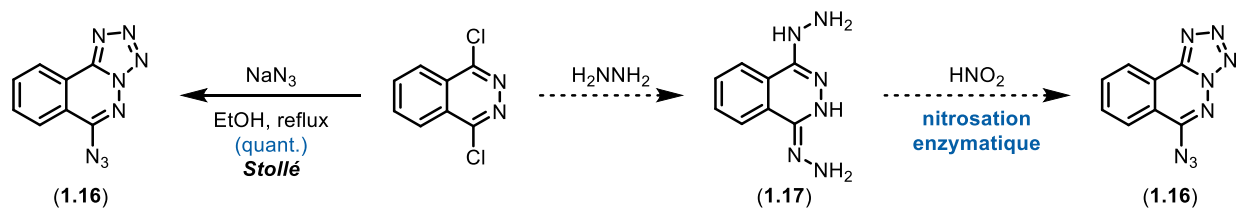
Lorsque le tétrazole n'est pas *N*-substitué, son pKa est similaire à celui d'un acide carboxylique. Quelques valeurs comparatives sont données dans le Tableau 1.<sup>19</sup> Dans la série des azoles, une telle acidité est unique aux tétrazoles. En effet, le pKa de différents azoles par titrage spectrophotométrique a été mesuré expérimentalement tel que: pyrazole: 13.88; imidazole: 13.87; 1,2,4-triazole: 9.74; tétrazole: 4.26.<sup>25</sup> Ces valeurs indiquent une nette variation de l'acidité en fonction du nombre d'atomes d'azote dont le nombre élevé chez les tétrazoles conduit à l'appauvrissement électronique du cycle et donc à l'abaissement du pKa.

**Tableau 1.** Comparaison de l'acidité entre les acides carboxyliques et les analogues tétrazoles 5-substitués<sup>19</sup>

R =	H	Me	Et	Ph	4-MeOPh	4-NO <sub>2</sub> Ph
pKa (R-COOH)	3.77	4.76	4.88	4.21	4.25	3.43
pKa (R-CN <sub>4</sub> H)	4.70	5.50	5.59	4.83	4.75	3.45

### 1.2.3 Les tétrazoles à l'état naturel?

Une autre singularité du noyau tétrazole est que, à notre connaissance, celui-ci ne se trouve pas à l'état naturel contrairement aux imidazoles ou pyrazoles. Il s'agit d'un motif considéré comme purement synthétique. Cependant, il a été rapporté qu'après avoir inoculé une culture de dinoflagellés *Gymnodinium breve* dans de l'eau de mer artificielle, l'extraction des toxines produites par les microorganismes a conduit à l'isolement de la phtalazine **1.16** dont la structure a été identifiée par diffraction des rayons X (Figure 5).<sup>26</sup> Ce composé intrigant qui possède à la fois un noyau tétrazole et un azoture, avait été synthétisé pour la première fois par Stollé en 1932, bien avant cette découverte de 1985.<sup>27</sup> Alors que le noyau phtalazine a été trouvé en une seule autre occasion dans la nature,<sup>28</sup> il semblerait qu'aucun produit naturel comprenant un groupement azoture n'ait été isolé jusqu'alors. Ainsi, pour expliquer la formation de **1.16**, il faudrait supposer que la dihydralazine **1.17** soit formée dans le milieu de culture et qu'elle soit transformée par nitrosation enzymatique (Figure 5). Si cette hypothèse est tangible du fait que les hydrazines et les nitrosamines peuvent être d'origine naturelle, il est fort probable que la formation de **1.16** soit issue d'une contamination plutôt que d'une biosynthèse. En effet, avec 8 atomes d'azote pour autant d'atomes de carbone, le composé est même répertorié comme "potentiellement explosif" dans le Dictionnaire des Produits Naturels. Malheureusement, à moins de pouvoir isoler **1.16** à partir d'une souche naturelle de *G. breve* extraite des marées rouges en Floride, l'authenticité de ce produit reste en suspens.



**Figure 5.** Structure de l'unique produit supposément naturel contenant un tétrazole et biosynthèse possible

La présence d'une telle phtalazine à l'état naturel est par conséquent douteuse. Toutes ces observations amènent à penser que les tétrazoles sont purement des produits synthétiques, et s'ils ne sont pas naturellement présents sur Terre, ils s'avèrent pour autant, être très employés en chimie organique.

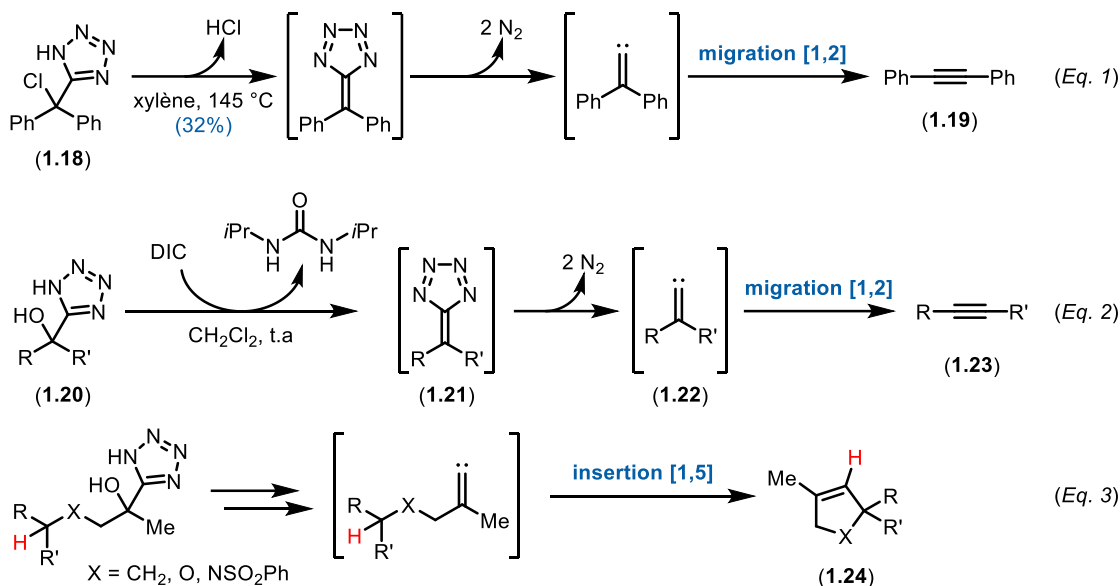
## 1.3 Utilisation des tétrazoles

### 1.3.1 Synthèse organique

Cette sous-partie a pour but d'illustrer la variété des réactions dans lesquelles les tétrazoles sont employés comme substrats de départ pour fournir d'autres motifs après transformation. Les exemples sélectionnés sont ceux qui présentent un intérêt synthétique où les produits de réaction ont été isolés et caractérisés. Les publications mentionnant la formation de certains produits en phase gazeuse ou l'interception d'intermédiaires par le biais d'analyses spectrales sont donc volontairement omises.

#### 1.3.1.1 Précurseurs d'alcyne

La structure du noyau tétrazole peut être potentiellement vue comme un atome de carbone et deux molécules de diazote: s'il est possible de cliver le cycle ainsi, le dégagement de deux molécules de gaz permettrait d'avoir un facteur entropique favorable. Ce principe a été mis en œuvre pour former des alcyne en passant par un carbène vinylique. La réaction fondatrice est attribuée à Behringer et Matner qui, en 1966, ont rapporté la pyrolyse d'un 5- $\alpha$ -halo-1H-tétrazole **1.18** ou d'un 5- $\alpha$ -hydroxy-1H-tétrazole conduisant à la formation du diphenylacétylène **1.19** (Figure 6 - Équation 1).<sup>29</sup> L'idée a ensuite été reprise et adaptée plus généralement au groupement hydroxyle par Wardrop et Komenda (Figure 6 - Équation 2).<sup>30</sup>

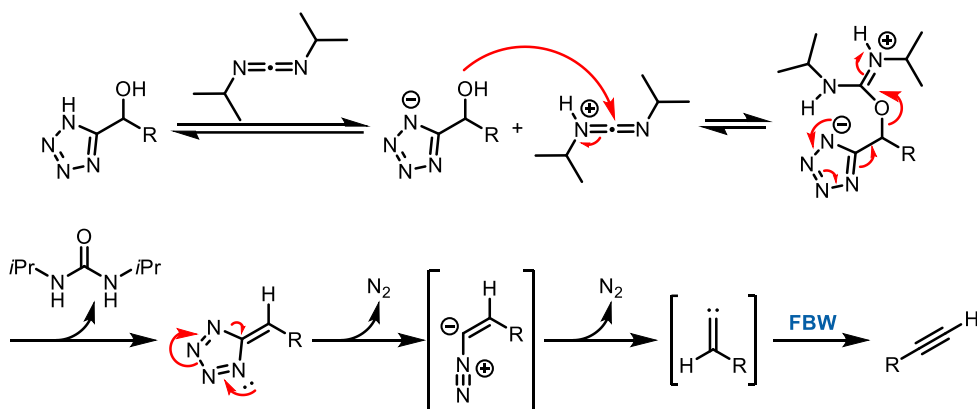


**Figure 6.** Synthèse d'alcynes à partir de tétrazoles 5-substitués

La réaction commence par la déshydratation de l' $\alpha$ -hydroxytétrazole (AHT) **1.20** avec un carbodiimide conduisant au tétraazafulvène **1.21**. L'étape suivante est la décomposition de cet intermédiaire en carbène vinylique **1.22**. Si la présence de ce carbène a pu être prouvée par d'autres réarrangements, notamment l'insertion C-H [1,5] donnant le produit cyclique **1.24**, le mécanisme de la dégradation du tétraazafulvène **1.20** en carbène vinylique reste inconnu.<sup>30</sup> La dernière étape est la migration [1,2] d'un groupement sur le carbène pour former l'alkyne **1.23** et n'est pas sans rappeler les réactions communes pour passer d'un carbonyle à un alcyne. En effet, cette étape est apparentée au réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (souvent abrégé FBW), étape clef dans les réactions d'homologation de Corey-Fuchs ou de Seyferth-Gilbert.<sup>31</sup> Le recours à des bases fortes limite cependant leur champ d'application, et si la modification d'Ohira-Bestmann permet de s'en affranchir en utilisant le carbonate de potassium dans le méthanol, les conditions de cette réaction ne permettent pas l'obtention d'alcynes disubstitués ou d'énynes dans le cas d'aldéhydes  $\alpha$ - $\beta$  insaturés.<sup>32</sup> Ainsi, l'utilisation des tétrazoles comme précurseurs de carbènes vinyliques s'avère avantageuse en particulier lorsque le substrat est sensible en milieu basique.

Les conditions douces de formation d'alcynes ne sont pas uniquement dues à la structure du tétrazole qui permet l'expulsion de deux molécules de N<sub>2</sub>. Son acidité est aussi à prendre en

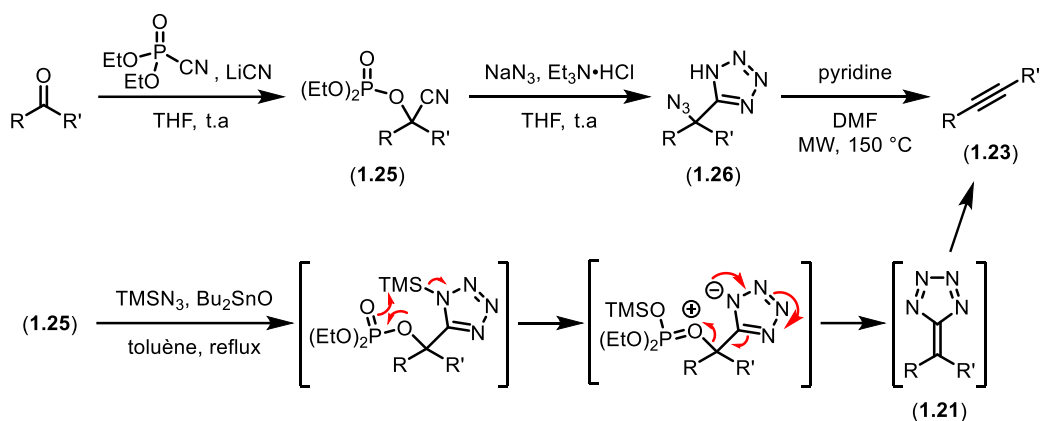
compte, la réaction ne serait effectivement pas possible si le pKa du tétrazole était bien plus élevé.<sup>33</sup> En effet, à l'aide de calculs DFT (Density Functional Theory) et des observations expérimentales, l'équipe du Pr. Couty a proposé un mécanisme qui suggère que le tétrazole agit en tant que catalyseur permettant l'addition de l'alcool sur le carbodiimide (Figure 7). Cette hypothèse a même été confirmée lorsque l'ajout de DIPEA capable de déprotoner le tétrazole a complètement inhibé la réaction. La formation du tétraazafulvène s'avère être l'étape déterminante de la cinétique. Les calculs DFT et le suivi par spectrométrie de masse indiquent que le clivage du tétraazafulvène n'est pas une élimination concomitante de deux molécules de diazote. La dégradation se fait en deux temps, avec d'abord l'élimination d'une molécule de N<sub>2</sub>, formant un ylure d'azote observé en masse mais pas en RMN (Résonance Magnétique Nucléaire). Ce mécanisme de formation de carbène vinylique n'a néanmoins pas pu être prouvé à cause du temps de vie de l'ylure assez court ne permettant pas son isolement.



**Figure 7.** Mécanisme de la formation d'alcyne à partir d'AHT

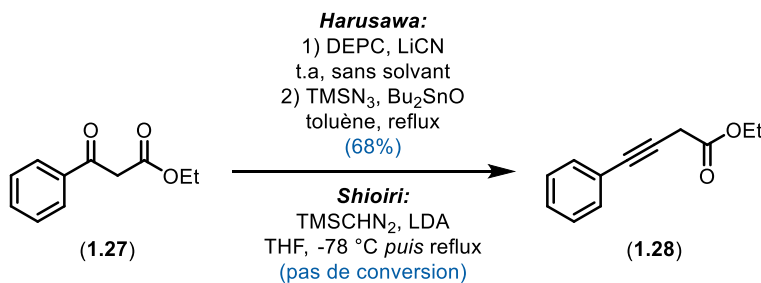
Une réaction apparentée à la déshydratation des AHT a été développée en 2017 par l'équipe du Pr. Harusawa.<sup>32</sup> Elle est basée sur la formation de cyanophosphate à partir de carbonyle et fait intervenir un tétrazole intermédiaire. À l'instar de la réaction précédente, elle présente l'avantage de se faire en milieu relativement neutre comparé aux réactions "classiques" de formation d'alcyne. Le cyanophosphate **1.25** est obtenu par addition d'un cyanure sur le carbonyle en utilisant le diéthyle cyanophosphonate (DEPC) dans le THF à température ambiante; le LiCN agit comme catalyseur. Cet intermédiaire est ensuite transformé en azidotétrazole **1.26** suffisamment stable pour pouvoir être isolé. Le tétrazole est finalement décomposé à haute température dans

un micro-ondes pour donner l'alcyne **1.23**. Il est également possible d'effectuer la réaction de formation/dégradation du tétrazole en monotope en utilisant le système TMSN<sub>3</sub>/Bu<sub>2</sub>SnO. Le mécanisme de la dégradation n'est pas mentionné dans l'article du Pr. Harusawa mais est proposé à la Figure 8.



**Figure 8.** Formation d'alcyne à partir de cyanophosphate

Cette méthode a permis la synthèse d'alcynes contenant initialement des fonctions énolisables. Par exemple, le  $\beta$ -cétocétyle **1.27** a pu être transformé en alcyne correspondant **1.28** avec 68% de rendement, alors qu'aucune conversion n'a été obtenue dans les conditions de Shioiri (Figure 9).



**Figure 9.** Exemple de formation d'alcyne sur des substrats énolisables

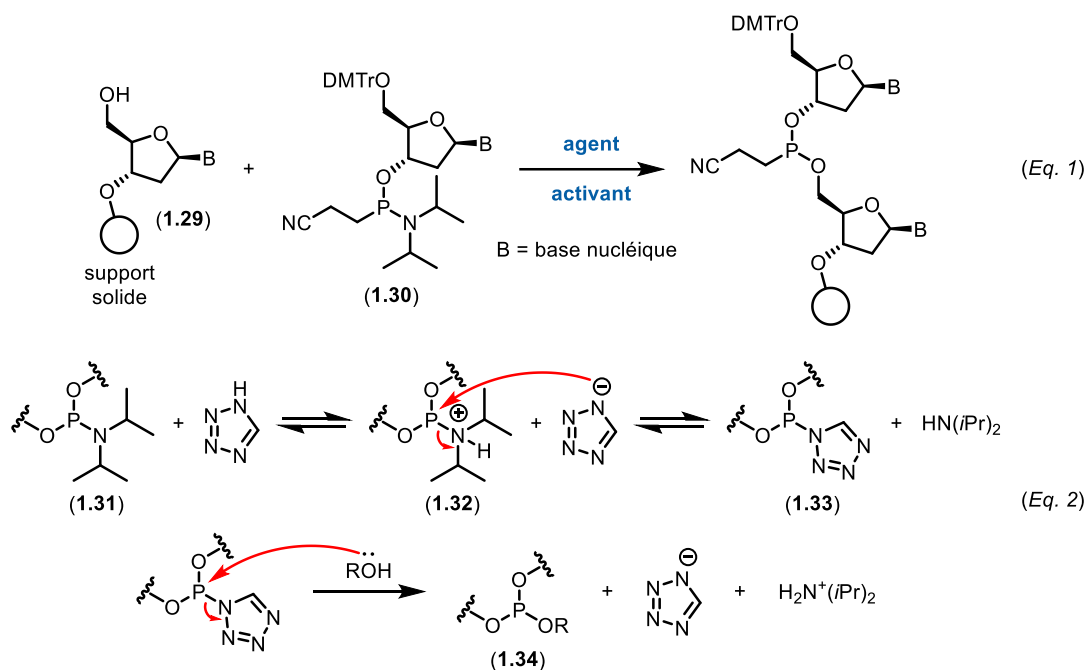
En résumé, l'utilisation des tétrazoles possédant un bon groupement partant (LG) en  $\alpha$  est une bonne alternative aux autres méthodes plus anciennes d'homologation des carbonyles en alcynes. Toutes ces réactions passent par un carbène vinylique qui peut également être diversifié dans la formation de cyclopentènes ou autres hétérocycles par insertion C-H [1,5].<sup>34</sup>



### 1.3.1.2 Couplage nucléotidique / Catalyseur

En plus de leur utilité comme substrats de départ, les tétrazoles peuvent catalyser certaines réactions. Les couplages nucléotidiques sont une des applications principales des tétrazoles en tant que catalyseurs. La synthèse d'oligonucléotides a connu un essor important ces dernières années dû à l'élaboration de thérapies dites "antisens".<sup>35</sup> L'étape cruciale de la synthèse réside essentiellement dans le couplage entre deux nucléotides. La voie principale passe par la substitution nucléophile d'une phosphoramidite **1.30** par l'hydroxyl 5' du nucléoside **1.29** souvent supporté sur résine solide (Figure 10 - Équation 1). Cette substitution ne peut se faire en l'absence de catalyseur et les tétrazoles font partie des espèces les plus utilisées dans l'activation des phosphoramidites. Le mécanisme de l'activation par le tétrazole-1*H* est bien connu et il a été démontré que le tétrazole exerce deux rôles dans la réaction.<sup>36</sup> Tout d'abord, son acidité permet la protonation de l'amine de la phosphoramidite **1.31** (généralement, la diisopropylamine) la rendant encore meilleur groupement partant. Ensuite, le tétrazole substitue l'amine **1.32** pour générer l'intermédiaire **1.33** hautement réactif permettant la formation de la phosphite **1.34** et du sel de tétrazolate d'ammonium par substitution de l'alcool nucléosidique (Figure 10 - Équation 2).

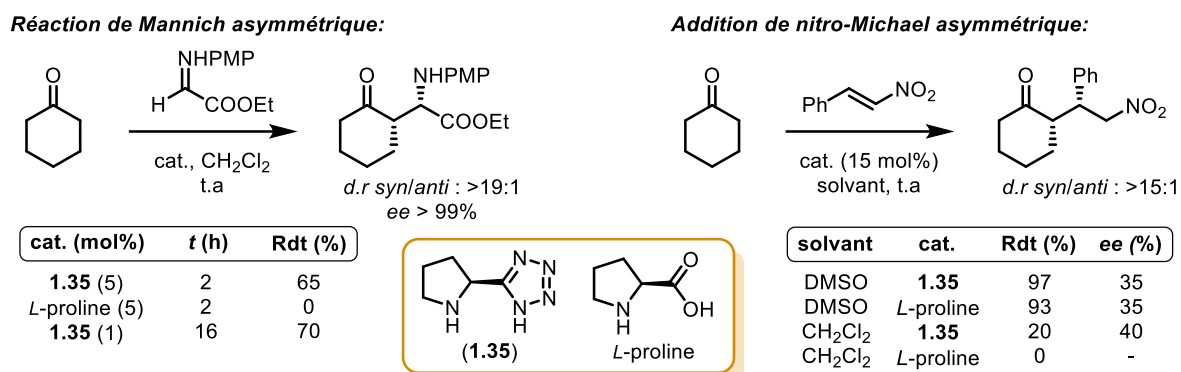
D'autres tétrazoles, comme le 5-(benzylmercapto)-tétrazole-1*H*<sup>37</sup> ou les tétrazoles arylsulfonates<sup>38</sup> ont également été utilisés pour favoriser certaines réactions où le simple tétrazole-1*H* s'avérait inefficace.



**Figure 10.** Voie principale de couplage nucléotidique et mécanisme de la catalyse par les tétrazoles

Finalement, les tétrazoles ont été utilisés comme substitués du groupement acide carboxylique de la proline en organocatalyse. Les réactions les plus communes sont les adolisations, la réaction de Mannich ou les additions de nitro-Michael. En général, ces réactions sont effectuées dans des solvants très polaires comme le DMSO, le méthanol ou encore l'eau. Ces restrictions posées par le solvant ne permettent pas nécessairement une bonne solvatisation des substrats lipophiles. Les tétrazoles sont davantage solubles dans les solvants organiques et étendent ainsi le champ d'application de la proline.<sup>39</sup> Également, il est possible de diminuer la charge du catalyseur tout en ayant des rendements et sélectivités similaires. Quelques résultats sont donnés dans le Tableau 2 à titre de comparaison.

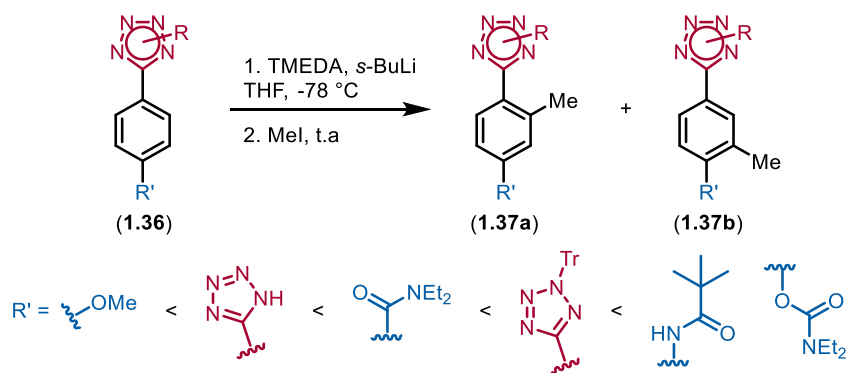
**Tableau 2.** Comparaison de la Proline et de l'analogue tétrazole dans les réactions organocatalysées<sup>39</sup>



L'analogue tétrazole de la proline est donc un meilleur organocatalyseur par rapport à l'acide carboxylique. L'intérêt pour ce type d'application est tel que le composé **1.35** est disponible commercialement.

### 1.3.1.3 Groupement *ortho*-directeur

Les réactions de métallation *ortho*-dirigées (DoM) sont des moyens alternatifs d'ajouter des substituants électrophiles de façon régiosélective. Elles sont essentiellement utilisées sur les cycles aromatiques pauvres en électrons qui ne permettent pas de faire une substitution électrophile aromatique ( $S_EAr$ ) directement. Les DoM ont besoin de groupements *ortho*-directeurs complexant qui favorisent la déprotonation du carbone en *ortho*. La première DoM assistée par un tétrazole a été rapportée en 1991 par Flippin.<sup>40</sup> Rhonnstad et Wensbo ont plus tard repris les conditions de Flippin dans une étude compétitive afin de classer la capacité des tétrazoles à diriger la réaction (Figure 11).<sup>41</sup> Le composé **1.36** comportant deux groupements *ortho*-directeurs en *para* a été soumis à 3 équivalents de *s*-BuLi à -78 °C. L'espèce lithiée intermédiaire a ensuite été piégée par l'iodure de méthyle et le ratio des deux régioisomères a été mesuré par RMN. Une plus forte proportion du régioisomère **1.37a** indique que le tétrazole est plus activant que le groupement R' utilisé. Après plusieurs expériences, il a été découvert que les tétrazoles 2-substitués devancent les amides tertiaires en termes de réactivité, ce qui indique que les tétrazoles en général sont de très bons chélateurs. La force des groupements *ortho*-directeurs est rappelée à la Figure 11.



**Figure 11.** Réaction d'orthométtallation compétitive des tétrazoles

En suivant le même principe, d'autres chercheurs ont exploité la capacité des tétrazoles à chélater les métaux en mettant en œuvre des réactions d'activation C-H, notamment par le rhodium et le ruthénium. Ces réactions présentent l'avantage d'être plus directes et s'affranchissent des problèmes liés à l'utilisation de réactifs lithiés à grande échelle.<sup>42,43</sup>

### 1.3.2 Chimie médicinale

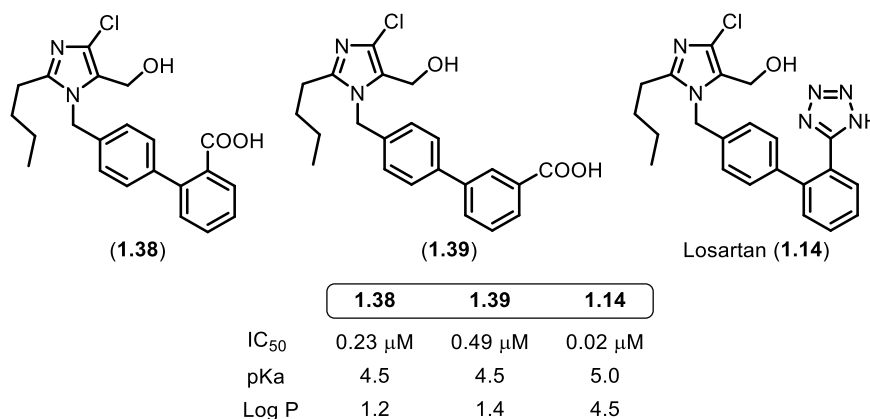
Les composés qui comportent une unité tétrazole s'avèrent actifs dans la plupart des domaines de la chimie médicinale: antiviraux, antibiotiques, antifongiques, antihypertenseurs, anticancéreux et anti-inflammatoires pour ne citer qu'eux.<sup>44</sup> Les propriétés biologiques de ces composés dépendent notamment de la façon dont l'unité tétrazole est substituée.

#### 1.3.2.1 Tétrazoles 5-substitués

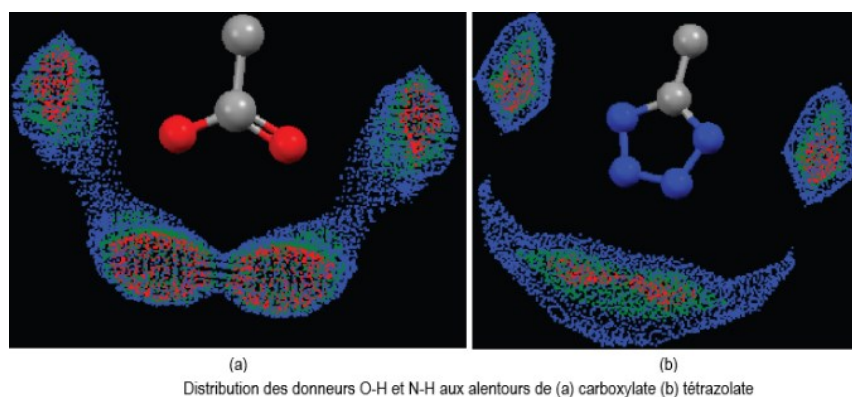
Le groupement acide carboxylique est prédominant en chimie du vivant. La plupart des molécules endogènes en possèdent, que ce soient les acides aminés, les triglycérides ou les prostanoides. De ce fait, les acides carboxyliques sont souvent utilisés en chimie médicinale non seulement pour leur propriété acide, mais également pour leur capacité à former des liaisons hydrogènes avec la cible biologique. Cependant, la présence d'un tel groupement dans un médicament peut soulever plusieurs problèmes. Par exemple, la polarité des acides carboxyliques entrave le transport membranaire du composé, phénomène d'autant plus important dans le contexte du système nerveux central qui possède des membranes très lipophiles (barrière hémato-encéphalique). Il s'agit également d'un des groupements fonctionnels les plus réactifs en chimie organique, ce qui se traduit au niveau biologique par une instabilité métabolique, comme par exemple la

glucurono-conjugaison (addition de l'acide glucuronique sur la molécule exogène) conduisant à la toxicité non souhaitée du médicament.<sup>45</sup> Par conséquent, il est essentiel dans certains cas de pouvoir remplacer l'acide carboxylique par un groupement similaire. Les tétrazoles sont justement de plus en plus utilisés en chimie médicinale en tant que bioisostères non-classiques des acides carboxyliques. Les isostères peuvent être définis comme des atomes ou groupe d'atomes possédant des propriétés géométriques et électroniques similaires. Le terme "non-classique" signifie que pour un couple de groupements fonctionnels donné, les propriétés physicochimiques peuvent être différentes mais que l'activité biologique reste conservée.<sup>46</sup> À l'instar des acides carboxyliques, les tétrazoles sont ionisés à pH physiologique (environ 7.4) et possèdent une structure planaire. Ces similarités physicochimiques font du tétrazole l'un des bioisostères d'acide carboxylique le plus souvent utilisé.<sup>45</sup> Les avantages de remplacer un acide carboxylique par un tétrazole sont multiples. Les tétrazoles possèdent une meilleure stabilité métabolique, alors que les tétrazolates sont environ dix fois plus lipophiles que les carboxylates ce qui facilite le passage transmembranaire du composé. Un exemple historique et fructueux de remplacement d'un acide carboxylique par un tétrazole a été le Losartan développé par la société Dupont en 1994. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II traitant l'hypertension artérielle. Lors des études pré-cliniques, les composés **1.38** et **1.39** avaient une bonne activité lorsqu'ils étaient injectés en intraveineuse chez le rat. Cependant, les molécules étaient beaucoup moins actives lorsqu'elles étaient administrées par voie orale, ce qui suggère d'importants effets de premier passage. En substituant l'acide carboxylique par un tétrazole, l'activité biologique du Losartan (**1.14**) était similaire quel que soit son mode d'administration.<sup>47</sup> Les valeurs sont présentées dans le Tableau 3.

**Tableau 3.** Comparaison du Losartan avec ses analogues acides carboxyliques

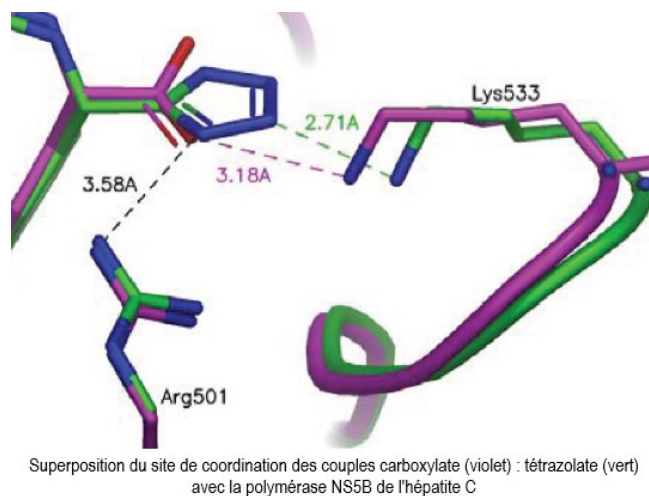


Un autre effet apporté par le noyau tétrazole est une meilleure délocalisation de la charge négative par rapport au carboxylate. Par ailleurs, la taille du tétrazole est légèrement supérieure à celle de l'acide carboxylique. Ces deux différences peuvent néanmoins conduire à une diminution de l'affinité avec la cible biologique. Par conséquent, la substitution d'un acide carboxylique par un tétrazole n'est pas nécessairement avantageuse et il est difficile de prévoir les effets qu'aura ce remplacement. Une étude computationnelle des données cristallographiques a montré que les tétrazolates possédaient un environnement propice aux liaisons hydrogènes plus grand que celui des carboxylates. La Figure 12 montre la probabilité de présence de résidus O-H ou N-H donateurs à proximité des groupements carboxylate et tétrazolate. Les nuages de points obtenus proviennent des molécules enregistrées dans la *Cambridge Structural Database (CSD)* et ont été calculés par le logiciel *Isostar*<sup>®</sup>.<sup>48</sup>



**Figure 12.** Distribution des donneurs d'hydrogène à proximité d'un carboxylate ou d'un tétrazolate<sup>48</sup>

La distribution des liaisons hydrogènes montre que les azotes N1 et N4 ont le même rôle que les oxygènes du carboxylate (liaisons H sur les côtés) alors que les azotes N2 et N3 sont capables de former des liaisons H à plus grande distance (en bas). Cette élongation a été évaluée à 1.2Å à plusieurs reprises.<sup>48,49</sup> Même si la plupart de ces liaisons hydrogènes sont fortes avec une énergie d'attraction minimale évaluée à -14 kcal.mol<sup>-1</sup>, celle obtenue entre un carboxylate et le méthanol est environ 4 kcal.mol<sup>-1</sup> plus forte que celle du tétrazolate. Ceci implique que l'environnement électronique du tétrazole est similaire à celui des acides carboxyliques et que les propriétés isostériques sont *de facto* conservées. La plus grande taille du tétrazole ainsi que sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec des donneurs plus éloignés suggère une modification structurale du site actif initial. Un exemple provenant de la *Protein Data Bank* (PDB) prouve cette supposition. Les interactions principales entre l'enzyme et deux molécules bioactives qui diffèrent seulement par le remplacement de l'acide carboxylique par un tétrazole (en haut à gauche) sont indiquées en pointillés sur la Figure 13. La protéine NS5B prend différentes conformations en fonction des différentes espèces acide carboxylique (violet) et tétrazole (vert) présentes dans le milieu. Un fait marquant est que la distance observée entre la Lysine et le tétrazolate est plus courte que dans le cas du carboxylate, 2.71Å et 3.18Å respectivement. Ceci est une claire indication que la liaison hydrogène est plus forte dans le premier cas.



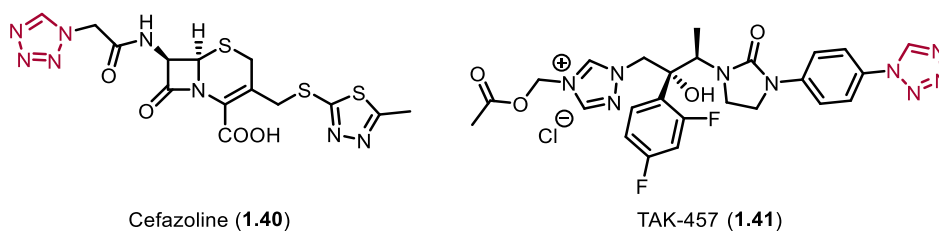
**Figure 13.** Modification structurale de la protéine cible engendrée par le tétrazole<sup>48</sup>

Même si remplacer un acide carboxylique par un tétrazole n'est pas toujours favorable, les subtiles différences entre les deux motifs peuvent amener à une amélioration considérable du

candidat médicament. Il est fort à parier que l'essor des tétrazoles 5-substitués persiste durant les prochaines années et que de nouveaux médicaments en contenant fassent leur apparition.

### 1.3.2.2 Tétrazoles N-monosubstitués

Peu d'exemples d'utilisation des tétrazoles monosubstitués en position 1 ou 2 en chimie médicinale existent. La plupart des composés importants sont des dérivés appartenant à la famille des céphems.<sup>15</sup> L'exemple phare est la Cefazoline (**1.40**), une céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération administrée par injection. Un autre exemple pouvant être cité est le TAK-457 (**1.41**), un antifongique dont le développement a cependant été arrêté en phase III des études cliniques (Figure 14).<sup>50</sup>



**Figure 14.** Structure des composés bioactifs comprenant un tétrazole 1-substitué

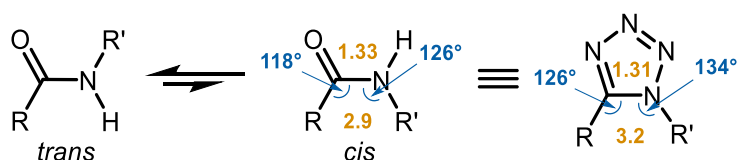
L'intérêt des tétrazoles 1-substitués a par la suite connu un déclin, même s'ils possèdent des propriétés intéressantes comme la capacité de se lier au fer de l'hème.<sup>51</sup> Par ailleurs, aucun médicament contenant un tétrazole 2-substitué n'a vu le jour jusqu'alors, la difficulté de leur synthèse étant une des causes probables de leur non-existence.<sup>46</sup>

### 1.3.2.3 Tétrazoles 1,5-disubstitués

La peptidomimétique, aire importante en chimie médicinale, consiste à transformer des peptides bioactifs en molécules possédant un meilleur profil pharmacologique. Compte tenu que la liaison amide constitue l'essence même des peptides, sa substitution par des isostères figure parmi les stratégies peptidomimétiques prépondérantes. Les tétrazoles 1,5-disubstitués ont été proposés comme isostères de la liaison amide *cis* pour la première fois en 1981 par le groupe du Pr. Marshall.<sup>52</sup> La substitution permet de bloquer la géométrie de la chaîne carbonée en position *cis* alors que les amides existent sous deux formes rotamères, la forme *trans* étant la plus stable. Le changement pour un tétrazole n'est donc judicieux que si la forme bioactive de l'amide est



connue. Les angles et longueurs de liaison (en Å) des deux motifs sont donnés à la Figure 15. Les valeurs géométriques sont similaires et comme dans le cas de l'acide carboxylique, le cycle tétrazole est légèrement plus volumineux que l'amide.<sup>47</sup> Dans le cas d'une chaîne polypeptidique, cela se traduit par une augmentation du degré de liberté conformationnelle par rapport à l'amide *cis*.<sup>52</sup>



**Figure 15.** Données géométriques d'une amide *cis* et de l'analogue tétrazole 1,5-disubstitué

Les tétrazoles 1,5-disubstitués sont notamment efficaces comme inhibiteurs de la protéase du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)<sup>53</sup> et de la Cyclooxygénase 2 (COX-2), cible importante dans l'inflammation ou certains cancers.<sup>54</sup> Ces exemples sont des voies prometteuses mais n'ont cependant jamais été utilisés comme traitements thérapeutiques. Les 5-thiotétrazoles 1-substitués sont quant à eux présents dans les trois premières générations d'antibiotiques et forment au moins 7 médicaments disponibles sur le marché.<sup>15,46</sup> Comme la Cefazoline (**1.40**), les molécules sont également des céphems. Les variations structurelles ont lieu notamment sur la partie amide secondaire, alors que le cycle 1,3,4-thiadiazole est remplacé par un tétrazole.

#### 1.3.2.4 Tétrazoles 2,5-disubstitués

Peu de publications font l'état de l'utilisation des tétrazoles 2,5-disubstitués comme agents thérapeutiques. Il est néanmoins possible de les retrouver comme antifongiques contre *Candida Albicans*,<sup>55</sup> ou comme inhibiteurs de l'hydrolyse des amides d'acide gras (FAAH) par exemple.<sup>56</sup> Cependant, les tétrazoles 2-substitués ne représentent au total que 9% des structures co-cristallines tétrazoliques enregistrées dans PDB. La différence d'utilisation entre ces derniers et les autres motifs de substitution des tétrazoles en chimie médicinale est intrigante et soulève la question de savoir si la rareté des tétrazoles 2-substitués est la conséquence de leurs voies d'accès plus limitées.

### 1.3.3 Autres utilisations

Les tétrazoles sont utilisés dans de nombreux domaines autres que ceux de la chimie organique et médicinale. En fait, leur utilisation en chimie médicinale est très récente par rapport au reste de leurs applications, les principales étant les explosifs, les colorants ou encore comme ligands en chimie de coordination.<sup>57-61</sup>

## 1.4 Voies de synthèse

Si la première synthèse d'un tétrazole par Bladin date de 1885, l'engouement pour ce motif n'a eu lieu qu'à partir des années 1950.<sup>23,62</sup> Avant cette période, les chimistes de l'époque, Bladin inclus, ne voyaient pas les applications potentielles que pouvait avoir un tel cycle. Dès lors, les outils synthétiques permettant l'accès aux différents modes de substitution des tétrazoles ont connu un développement continu. Le choix de la voie de synthèse privilégiée est d'ailleurs généralement guidé par la substitution du produit final voulant être obtenu. Si les méthodes de synthèse de tétrazole sont très diverses, toutes ont en commun l'utilisation d'une source d'azote pour former le cycle. Les sources du carbone et de l'azote restants sont nombreuses et font intervenir des groupements fonctionnels plus communs en chimie organique, dont quelques exemples sont donnés dans cette sous-partie.

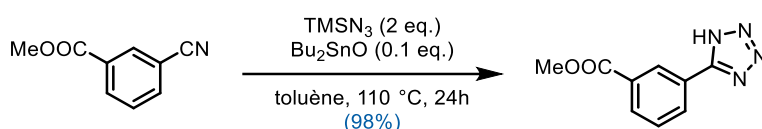
### 1.4.1 Tétrazoles 5-substitués

#### 1.4.1.1 À partir de nitriles

La cycloaddition [3+2] d'un nitrile avec un azote inorganique est sans doute la réaction la plus utilisée pour obtenir des acides tétrazoliques C-substitués. Historiquement, Vagt et Hantzsch utilisaient l'acide hydrazoïque  $\text{HN}_3$  comme source d'azote.<sup>24</sup> Mélangé avec un nitrile dans un solvant type benzène, la solution ainsi obtenue était agitée à chaud pendant plusieurs jours.<sup>63</sup> Néanmoins, l'acide hydrazoïque présente de sérieuses limitations puisqu'il s'agit d'un liquide à faible point d'ébullition (37 °C), explosif, dont les vapeurs sont léthales par inhalation. En 1958, Finnegan, Henry et Lofquist ont proposé une alternative consistant à utiliser des sels d'azote d'ammonium dans le DMF ou le DMSO.<sup>64</sup> Ces sources d'azote étaient ensuite chauffées à 100-120 °C avec des dérivés du benzonitrile pour obtenir les tétrazoles correspondants en moins d'une

journée. Il s'agit d'une des méthodes les plus utilisées encore aujourd'hui.<sup>65</sup> Les auteurs ont également noté que la présence de groupements électroattracteurs sur le cycle aromatique augmentait la cinétique de la réaction. Également, l'ajout d'un catalyseur acide (Brønsted ou Lewis) favorisait grandement la formation du tétrazole. Cette découverte pivot a permis l'élaboration de nouvelles conditions de synthèse d'acide tétrazolique.<sup>66</sup> Parmi celles-ci, quatre grandes catégories de réactions se distinguent particulièrement: celles qui utilisent une source d'azoture à base d'étain ou de silicium, celles catalysées par des acides de Lewis forts, celles qui se font dans un milieu acide. Dernièrement, un nombre considérable de publications font état de la formation de tétrazoles en catalyse hétérogène par le biais de supports poreux tels que les zéolites, montmorillonites ou encore les résines acides type Amberlyst®.<sup>66</sup>

Grâce au succès commercial des inhibiteurs de l'angiotensine II, la contribution des industriels à l'optimisation de la synthèse des tétrazoles à grande échelle a été opportune. Les travaux de l'équipe de Wittenberger dans la compagnie pharmaceutique Abbott, méritent une attention particulière. En 1993, le groupe a proposé la synthèse de tétrazoles en utilisant l'azoture de triméthylsilyle en présence catalytique d'oxyde de dialkylétain.<sup>67</sup> L'utilisation d'une telle source d'azoture empêche la formation *in situ* d'acide hydrazoïque qui peut s'avérer problématique à grande échelle. Les tétrazoles sont formés dans de bons rendements (60-98%), le meilleur exemple est dessiné à la Figure 16.



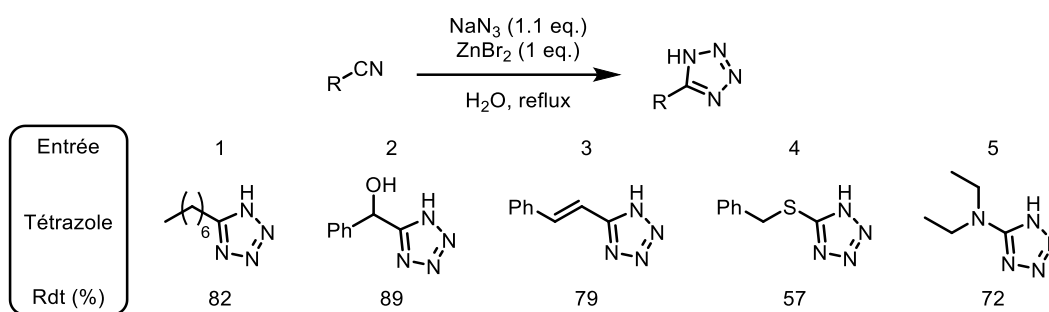
**Figure 16.** Exemple de la formation de tétrazole par Wittenberger

Quand bien même Wittenberger a suggéré plusieurs mécanismes dans la publication originale, la réaction n'a été comprise qu'en 2011 grâce aux calculs DFT menés par l'équipe du Pr. Kappe qui seront discutés plus bas.

Une autre réaction importante qui mérite d'être mentionnée est la formation de tétrazole catalysée par le dibromure de zinc dans l'eau. Les conditions ont été élaborées par le groupe du Pr. Sharpless en 2001.<sup>68</sup> Il s'agit de la publication la plus citée dans le domaine des tétrazoles, avec

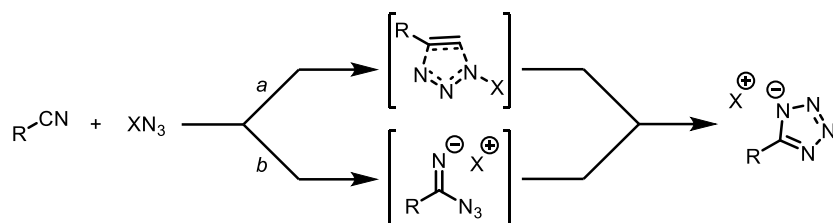
plus de 800 mentions faites par les pairs. L'azoture de sodium a pu être utilisé avec toutes sortes d'organonitriles comme illustré dans le Tableau 4. Le rendement ne chute pas si un alkyle nitrile est utilisé, alors que ces derniers sont souvent problématiques lors de la condensation avec les azotures (entrée 1). L'alcool benzylique n'a pas été déshydraté (entrée 2). Un nitrile  $\alpha,\beta$ -insaturé a pu également être utilisé (entrée 3). Finalement, les thiocyanates et les cyanamides sont également tolérés et fournissent le tétrazole correspondant dans des rendements convenables (entrées 4 et 5).

**Tableau 4.** Exemples de tétrazoles formés dans les conditions de Sharpless<sup>68</sup>



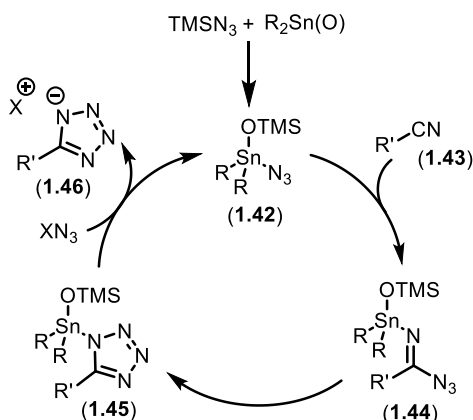
Tous les exemples donnés dans ce tableau ont été synthétisés sur une échelle de 20 mmol. À l'instar de Wittenberger, l'acide hydrazoïque n'est pas formé lorsque la concentration du milieu réactionnel est inférieure à 0.5 M. L'utilisation stœchiométrique de dibromure de zinc permet de limiter l'hydrolyse du nitrile en amide primaire. Cependant, le rôle du zinc ne se limite pas à agir en tant qu'acide de Lewis.

La formation de tétrazole à partir de nitrile et d'azoture peut suivre deux voies réactionnelles qui dépendent notamment de la nature de l'azoture utilisé. Il s'agit soit d'une cycloaddition [3+2] concertée (voie *a*), soit de l'addition de l'azoture sur le nitrile suivi de la cyclisation (voie *b*) (Figure 17). L'équipe du Pr. Sharpless a prouvé que la voie *b* était plus favorable thermodynamiquement que la voie *a* lorsque le milieu réactionnel était protique.<sup>69</sup> L'activation du nitrile par le catalyseur (un proton ou le zinc en l'occurrence) s'avère être l'élément critique dans la réaction.<sup>70</sup> Les auteurs ont estimé que l'ajout de zinc diminuait l'énergie d'activation de 5-6 kcal.mol<sup>-1</sup>.



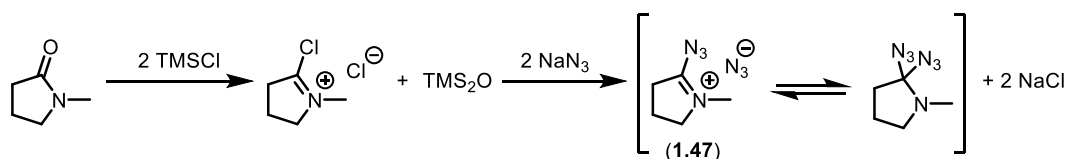
**Figure 17.** Mécanismes possibles de formation de tétrazoles

Quelques années plus tard, l'équipe du Pr. Kappe a confirmé que la catalyse acide se faisait *via* la voie *b*. La cinétique de la réaction est indépendante de la force de l'acide de Brønsted utilisé, ce qui implique que l'espèce catalytique formée *in situ* est en fait l'acide hydrazoïque.<sup>71</sup> Les mêmes auteurs ont par la suite publié une étude computationnelle de la réaction de Wittenberger. Les calculs DFT ont indiqué que le  $\text{TMSN}_3$  pouvait en fait être utilisé en quantité catalytique. Le mécanisme de la réaction est décrit à la Figure 18. La formation de l'espèce catalytique **1.42** qui résulte de l'addition de l'azoture de silicium sur l'étain est exothermique. Il est probable que le nitrile **1.43** s'additionne ensuite sur l'étain en éjectant l'azoture de manière à former l'azoture d'imidoyle **1.44** de façon concomitante. Cette étape est l'étape cinétiquement déterminante, avec une énergie d'activation calculée à  $32.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . La réaction de cyclisation subséquente s'effectue facilement pour former le tétrazole **1.45** du fait que l'azote soit lié au métal. Finalement, le tétrazole est déplacé par une source d'azoture fournissant le produit voulu **1.46** et régénérant l'espèce catalytique initiale **1.42**.



**Figure 18.** Mécanisme de la formation de tétrazole catalysée par le couple  $\text{TMSN}_3/\text{R}_2\text{Sn}(\text{O})$

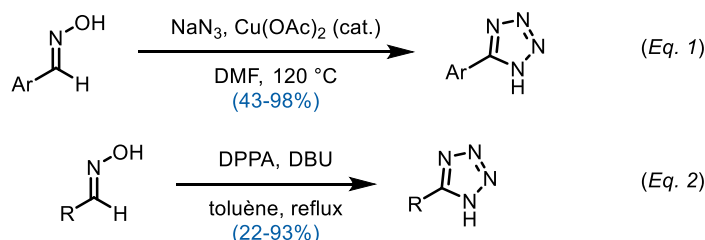
Dans les conditions initiales de Wittenberger, le  $\text{TMSN}_3$  jouait donc à la fois le rôle de catalyseur et de source d'azoture. Cette dernière peut être remplacée par de l'azoture de sodium, bien moins onéreux que le  $\text{TMSN}_3$ . Également, l'étude mécanistique a permis au groupe du Pr. Kappe de proposer la *N*-méthyl-pyrrolidinone (NMP) comme catalyseur. En traitant la NMP avec du  $\text{TMSCl}/\text{NaN}_3$ , l'organocatalyseur type Vilsmeier-Haack **1.47** s'avère aussi efficace que l'espèce stannique **1.42** (Figure 19). La formation du tétrazole suit le même mécanisme que celui dessiné à la Figure 18.



**Figure 19.** Formation d'un organocatalyseur dérivé de la NMP

#### 1.4.1.2 À partir d'aldoximes

En 2012, l'équipe du Pr. Nagarkar a rapporté la synthèse de tétrazoles à partir d'aldoximes comme substitués des nitriles (Figure 20 - Équation 1).<sup>72</sup> La réaction fonctionne seulement si le groupement est appauvri en électrons, typiquement en position benzylique. En effet, les rendements chutent à moins de 10% lorsque l'aldoxime est sur une chaîne alkyle. L'équipe du Pr. Matsugi a par la suite proposé l'utilisation du phosphorazoture de diphenyle (DPPA) en présence d'excès de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) pour former le tétrazole (Figure 20 - Équation 2).<sup>73,74</sup> La réaction fonctionne avec les alkyles, mais les meilleurs rendements obtenus sont ceux des aldoximes benzyliques également. Les auteurs des deux publications suggèrent que la réaction passe par une cycloaddition [3+2] une fois l'atome d'oxygène activé par le cuivre ou le phosphoester. La géométrie initiale de l'oxime n'a pas d'influence sur le rendement de la réaction.



**Figure 20.** Exemples de formation de tétrazoles à partir d'aldoximes

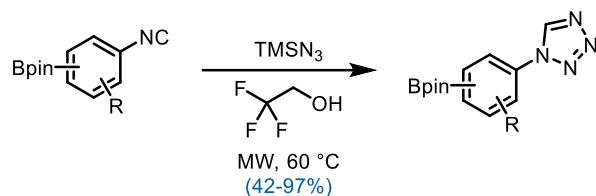
Ces méthodes présentent l'avantage d'utiliser formellement des aldéhydes comme produits de départ et étendent donc l'accès aux tétrazoles 5-substitués de manière conséquente.

### 1.4.2 Tétrazoles 1-substitués

Étrangement, les voies d'accès des tétrazoles 1-substitués sont apparues tard dans l'histoire des tétrazoles. Si quelques molécules contenant ce motif ont été synthétisées dès 1910, seulement 3 voies de synthèse ont été répertoriées par le Pr. Benson en 1947, dont les exemples relèvent plus de l'exception que d'un cas général.<sup>20</sup> En fait, la diversité du type de réaction pour atteindre les tétrazoles 1-substitués est très faible encore aujourd'hui. Les différentes méthodes qui ont été établies depuis se basent sur l'utilisation d'isonitriles ou d'amines. L'alkylation du tétrazole ou d'un sel de tétrazolate par réaction de  $S_N2$  semble le moyen le plus direct d'obtenir un tétrazole 1-substitué, d'autant que le proton est facilement arrachable. Néanmoins, cette réaction n'est pas régiosélective et conduit à un mélange quasiment équimolaire avec le tétrazole 2-substitué selon les conditions réactionnelles.<sup>75</sup> De plus, le tétrazolate n'est pas un bon nucléophile et les rendements obtenus par cette méthode sont généralement modestes. La stratégie de synthèse des tétrazoles 1-substitués passe donc préférentiellement par la formation du cycle plutôt que par son alkylation.

#### 1.4.2.1 À partir d'isonitriles

Historiquement, la synthèse de tétrazoles 1-substitués utilisait les isonitriles comme matériel de départ. En effet, en 1957, Herbst et Fallon se sont appuyés sur les travaux d'Oliveri-Mandalà et Alagna en systématisant les conditions de formation des tétrazoles.<sup>76</sup> Les isonitriles ont été préparés à partir d'iodures d'alkyles puis ont été soumis à une réaction de condensation avec l'acide hydrazoïque dans le benzène à reflux. La toxicité et la manipulation délicate des isonitriles pénalisent cette voie de synthèse qui reste malgré tout utilisée aujourd'hui. L'équipe du Pr. Chen a rapporté la formation de tétrazoles assistée par micro-ondes.<sup>77</sup> Les motifs préparés sont intéressants car ils contiennent un ester boronique, vecteur de diversification par le couplage de Suzuki notamment (Figure 21). L'utilisation d'un solvant protique permet la formation *in situ* d'acide hydrazoïque, plus réactif que le  $TMSN_3$ .

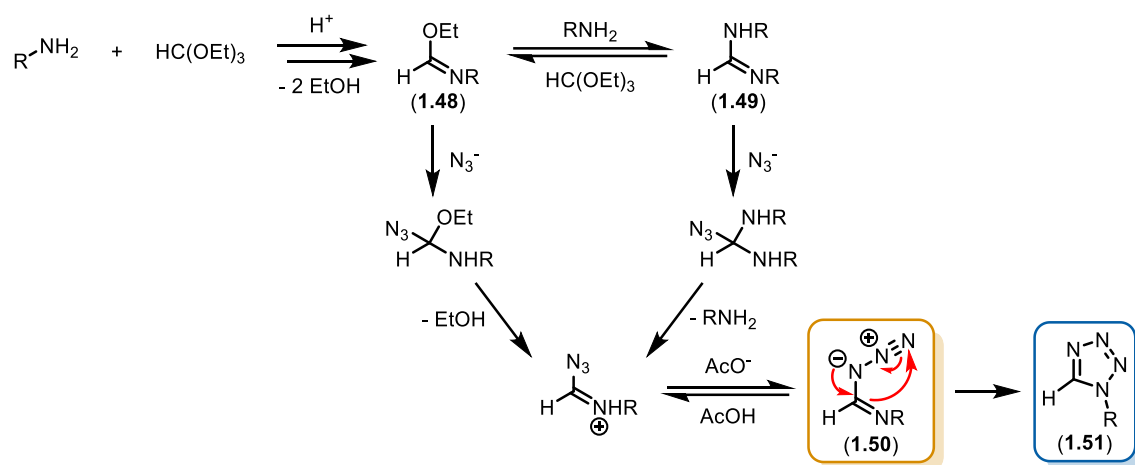


**Figure 21.** Formation de dérivés tétrazoles contenant un ester boronique

#### 1.4.2.2 À partir d'amines

La méthode de synthèse des tétrazoles 1-substitués la plus couramment utilisée est celle de la condensation d'une amine primaire avec une source d'azoture et un orthoformiate en présence d'acide. Les avantages de cette réaction sont multiples: les amines aliphatiques, les anilines, et les dérivés d'anilines hétéroaromatiques sont tolérés et la plupart de ces amines sont disponibles commercialement à faibles coûts. La réaction est d'abord apparue sous forme d'un brevet en 1973 par Kamiya et Saito, où quelques composés ont pu être synthétisés en chauffant une amine primaire, de l'azoture de sodium et du triéthylorthoformiate dans l'acide acétique à 70 °C.<sup>78</sup> Le tétrazole-1*H* a même pu être obtenu en utilisant le chlorure d'ammonium comme amine de départ. Depuis, la plupart des réactions utilisant une amine primaire comme substrat de départ ont très peu dévié du protocole original. En 1986, l'équipe du Pr. Gaponik a rapporté d'autres exemples de formation de tétrazoles dans des conditions similaires.<sup>79</sup> Le groupe a également donné quelques indications sur le mécanisme de la réaction en isolant expérimentalement l'amidine disubstituée **1.48** sous forme d'acétate (Figure 22). Cette amidine est en équilibre avec l'iminoester **1.49** dépendamment des conditions réactionnelles. Chaque espèce est néanmoins réactive et conduit au même intermédiaire d'azoture d'imidoyle **1.50** suivant deux mécanismes apparentés. La cyclisation fournissant le tétrazole **1.51** est d'autant plus rapide que l'amine RNH<sub>2</sub> est basique.<sup>80</sup> Ceci peut être exemplifié par la difficulté d'obtention du tétrazole dans le cas de la 2-nitroaniline. Le large excès d'acide acétique permet de nombreux processus élémentaires dans la réaction. En plus d'activer le triéthylorthoformiate, il est suggéré que les molécules d'éthanol libérées soient piégées sous forme d'acétate d'éthyle. L'acide acétique permet également la transformation *in situ* de l'azoture de sodium en acide hydrazoïque. Enfin, comme discuté précédemment, il permet aussi de diminuer l'énergie d'activation de l'étape de cyclisation.





**Figure 22.** Mécanisme de la formation de tétrazole à partir d'amine primaire

En règle générale, le ratio  $\text{RNH}_2 / \text{HC(OEt)}_3 / \text{NaN}_3 / \text{AcOH} : 1 / 3 / 1.1 / 8$  est préconisé. Les anilines peuvent être obtenues dans les mêmes rendements avec 2 équivalents de triéthylorthoformiate et 4 équivalents d'acide acétique, ce qui reste malgré tout, des excès assez conséquents.<sup>80</sup>

Le développement de nouvelles méthodes plus récentes est essentiellement basé sur l'utilisation de réactifs plus verts ou de conditions permettant l'obtention du produit désiré en un temps plus court. Une des limitations majeures du protocole du Pr. Gaponik est la nécessité de mettre l'orthoformiate et l'acide acétique en larges excès et ce, à des températures avoisinant les 100 °C. Si cela ne pose aucun problème en chimie de synthèse, des soucis de corrosion et de coûts peuvent être envisagés en production du fait des déchets engrangés par la réaction. Par exemple, l'utilisation d'un liquide ionique tel que le tétrafluoroborate de 1-*n*-butylimidazolium ( $[\text{Hbim}]\text{BF}_4$ ) servant à la fois de solvant et d'acide de Lewis a permis la synthèse de tétrazoles en 35 min.<sup>81</sup> Les lanthanides ont également été utilisés pour catalyser la réaction dans le 2-méthoxyéthanol permettant leur recyclage sans perte importante de rendement jusqu'au 5<sup>ème</sup> cycle.<sup>82</sup>

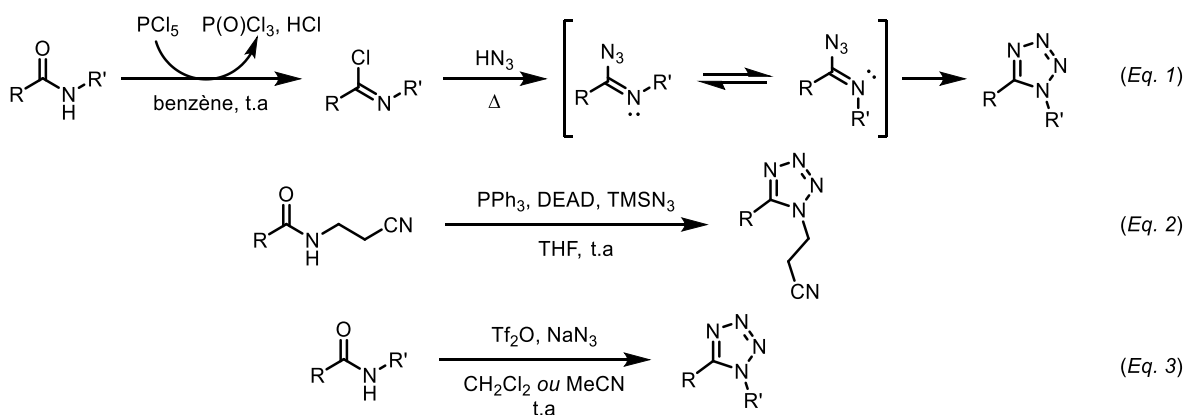
### 1.4.3 Tétrazoles 1,5-disubstitués

Parmi les tétrazoles, les cycles 1,5-disubstitués sont ceux qui possèdent la plus grande diversité dans leur voie d'accès. Le premier tétrazole ayant été synthétisé faisait d'ailleurs partie de cette catégorie. Il est difficilement concevable de pouvoir être exhaustif dans le présent manuscrit tant les possibilités sont nombreuses. Ainsi, seules les réactions jugées courantes et directes sont

abordées en détails ici, laissant de côté la nitration des amidrazones, la déshydratation des acylhydrazines, l'addition d'azoture sur les carbodiimides ou encore l'utilisation des alcènes<sup>83</sup> et iminophosphoranes comme produits de départ.<sup>84</sup>

#### 1.4.3.1 À partir d'amides

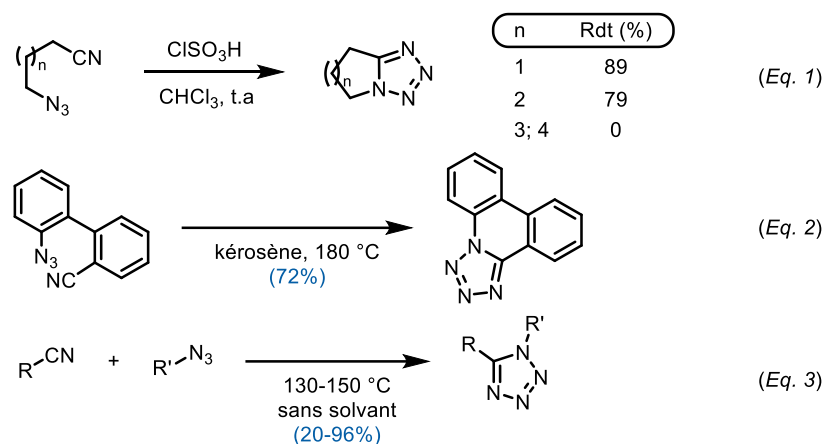
Les amides font partie du groupement fonctionnel le plus utilisé en chimie médicinale. Il s'agit également du motif permettant la liaison entre deux peptides. Par conséquent, la synthèse de tétrazole à partir d'amide est un moyen intéressant pour parvenir à de nombreux produits facilement, surtout s'il s'agit d'en faire des peptidomimétiques. La première formation de tétrazole à partir d'amide secondaire a été rapportée par le Pr. Herbst en 1950. En traitant une amide avec un équivalent de  $\text{PCl}_5$  dans le benzène à température ambiante, puis en ajoutant de l'acide hydrazoïque en chauffant à reflux, le tétrazole correspondant a été obtenu dans des rendements modestes (24-75%) (Figure 23 - Équation 1).<sup>85</sup> Cette réaction n'est pas sans rappeler la synthèse du tétrazole "naturel" **1.16** par Stollé en 1932. Toutes les réactions développées par la suite suivent la même logique: l'atome d'oxygène est activé pour former un bon groupe partant qui ensuite est substitué par l'azoture conduisant à l'azoture d'imidoyle qui cyclise en tétrazole. Les conditions initiales ne permettaient pas de faire la synthèse de manière directe puisque le chlorure d'imidoyle devait d'abord être formé avant d'être substitué par l'azoture. En 1991, le groupe du Pr. Duncia a rapporté des conditions permettant une réaction monotope utilisant le couple triphénylphosphine/diéthylazodicarboxylate (DEAD) avec le  $\text{TMSN}_3$  dans le THF (Figure 23 - Équation 2).<sup>86</sup> Il est à noter que la réaction est chimiosélective et que le groupement nitrile n'est pas altéré dans ces conditions. Le motif cyanoéthyle est couramment utilisé comme groupement N-protecteur en chimie des tétrazoles car il peut être facilement clivé en milieu basique à température ambiante. Thomas a proposé deux ans plus tard l'activation de l'amide par l'anhydride triflique (Figure 23 - Équation 3).<sup>87</sup> Même si les temps d'agitation sont longs (24h), le fait que ces deux réactions s'effectuent sans chauffage est remarquable.



**Figure 23.** Formation de tétrazoles 1,5-disubstitués à partir d'amides

#### 1.4.3.2 À partir de nitriles

La condensation d'un nitrile avec un azoture organique peut se faire de manière intra ou intermoléculaire. Dans le premier cas, un tétrazole bicyclique sera obtenu. La cyclisation intramoléculaire a été découverte avant son homologue intermoléculaire. Dès 1935, von Kereszty et Wolf ont breveté une méthode permettant l'accès aux bicycles 5,5 et 5,6 sous l'effet de l'acide chlorosulfonique (Figure 24 - Équation 1).<sup>88</sup> Plus tard, il a été démontré que la réaction ne permettait pas la formation de cycles plus grands compte tenu des pénalités entropiques à surmonter lors de l'approche des deux groupements réactifs. Entre-temps, en 1958, l'équipe du Pr. Smith a rapporté un seul exemple de formation de tétrazole polycyclique en chauffant le 2-azido-2'-cyanobiphényle dans le kérosène à 180 °C (Figure 24 - Équation 2).<sup>89</sup> À cet instant, l'addition d'un azoture organique sur un nitrile était considérée comme nouvelle à cause que la synthèse du Métrazol ( $n = 3$ ), médicament utilisé de 1934 à 1982 comme neurostimulant, était impossible dans les conditions de von Kereszty et Wolf, remettant en cause leur brevet. Grâce aux travaux menés par le Pr. Carpenter en 1962, les échecs rencontrés lorsque les groupements azoture et nitrile étaient trop éloignés ( $n \geq 3$ ) ont pu être rationalisés. Par ailleurs, le Pr. Carpenter a été le premier à synthétiser des tétrazoles par cette voie de façon intermoléculaire (Figure 24 - Équation 3).<sup>90</sup> Il mentionne aussi que l'utilisation d'acide de Lewis ne permet pas la formation de tétrazole lorsque le nitrile n'est pas appauvri en électrons. Encore à l'heure actuelle, la réaction ne fonctionne que si le nitrile est attaché à des groupements électroattracteurs. Dans le cas des exemples du Pr. Carpenter, R est une chaîne alkyle polyhalogénée (F, Cl).

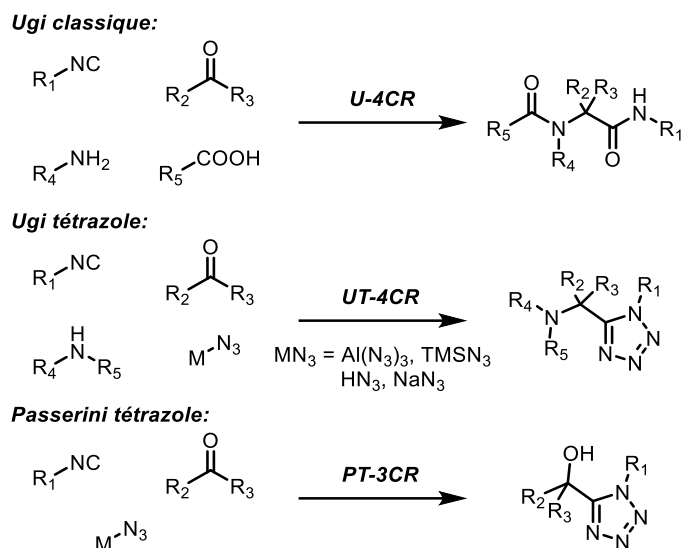


**Figure 24.** Réactions pionnières de la condensation des azotures organiques avec les nitriles

En 2002, l'équipe du Pr. Sharpless a synthétisé quelques exemples de 5-acyltétrazoles à 120 °C et sans solvant.<sup>91</sup> Les autres exemples trouvés dans la littérature sont similaires à ceux des Pr. Carpenter et Sharpless. Peu de progrès ont donc été faits depuis les travaux initiaux, la réaction nécessite des températures élevées soit dans des solvants aprotiques polaires, soit sans solvant. La dernière option pose évidemment un risque pour la sécurité puisque les azotures sont potentiellement explosifs. Le groupe du Pr. Hanessian a cependant pu répéter les exemples de von Kereszty grâce à l'utilisation du trifluoroborate étherate dans le nitrométhane à 0 °C dans des rendements quantitatifs.<sup>92</sup> Ces conditions beaucoup plus douces ont permis la synthèse de tétrazoles oxabicycliques et sont expliquées plus en détails au Chapitre 2.

#### 1.4.3.3 Réaction multicomposants

Certaines des réactions présentées précédemment peuvent être considérées comme des réactions multicomposants. Cependant, les réactifs engagés ne se retrouvent pas entièrement dans le produit final, contrairement aux réactions qui sont abordées dans cette sous-partie. L'avantage principal que possède les réactions de Passerini et de Ugi est l'économie d'atomes. La plupart des réactifs se retrouvent quasiment inchangés dans la molécule cible ce qui permet d'éviter la production de déchets ou de sous-produits. En 1961, le Pr. Ugi a rapporté la première synthèse de tétrazole *via* la réaction de Passerini (abrégée PT-3CR).<sup>93</sup> En effet, en remplaçant l'acide carboxylique par l'acide hydrazoïque ou par  $Al(N_3)_3$ , le tétrazole a été obtenu à la place de l' $\alpha$ -hydroxycarboxamide traditionnelle (Figure 25).

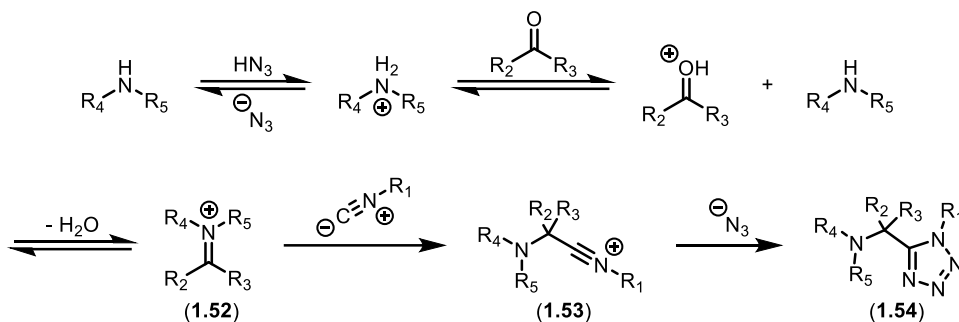


**Figure 25.** Équations générales des réactions multicomposants

Lorsque la cétone ou l'aldéhyde est en position benzylique, il est possible de former le tétrazole 1-substitué résultant de la réaction entre l'isonitrile et la source d'azoture directement. Il s'agit d'une des réactions secondaires les plus courantes par ce procédé. Le méthanol est souvent utilisé comme solvant pour la formation de tétrazole par la réaction d'Ugi (UT-4CR). D'autres solvants protiques peuvent être utilisés comme le 2,2,2-trifluoroéthanol, mais là encore, ce type de solvant est nécessaire pour former l'acide hydrazoïque *in situ* qui est l'espèce réactive. La UT-4CR est généralement rapide à température ambiante et est beaucoup plus exothermique que la réaction d'Ugi traditionnelle. Par conséquent, il est parfois nécessaire de devoir refroidir la réaction si celle-ci se fait à grande échelle. L'ordre d'addition des réactifs n'a que peu d'influence sur le rendement, contrairement à la concentration du milieu. La dilution est en effet préjudiciable à la réaction, le solvant est d'ailleurs souvent utilisé à des fins d'agitation. Les amines utilisées doivent être basiques sans quoi aucune conversion ne peut être obtenue, les nitroanilines en sont un bel exemple.<sup>94</sup>

Le mécanisme de la réaction d'Ugi est encore sujet à débats car il est difficile de pouvoir déterminer un chemin réactionnel préférentiel compte tenu du nombre d'espèces chimiques mises en jeu dans ce type de réaction.<sup>95</sup> Un mécanisme simplifié est dessiné à la Figure 26. La première étape consiste en la condensation d'une amine et d'une cétone en milieu acide formant l'iminium **1.52**. L'isonitrile s'additionne ensuite sur cet intermédiaire pour donner le nitrilium

**1.53.** La dernière étape consiste en l'addition de l'anion azoture puis de la cyclisation de l'azoture d'imidoyle en tétrazole **1.54**.



**Figure 26.** Mécanisme simplifié de la réaction d'Ugi-tétrazole

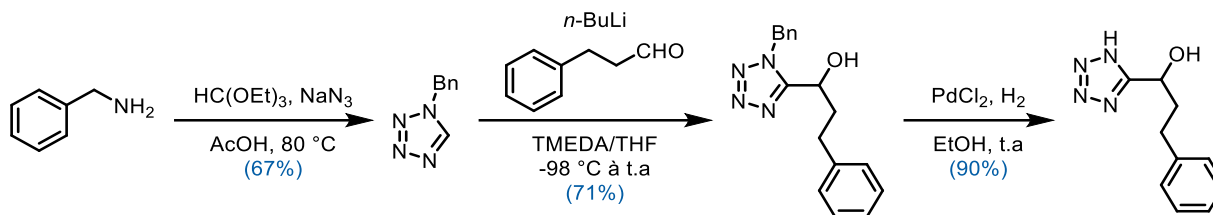
Énormément d'exemples ont été rapportés depuis la réaction fondatrice d'Ugi en 1961 dont certains ont été compilés dans d'excellentes revues.<sup>96,97</sup>

#### 1.4.3.4 C-alkylation

La nature du cycle tétrazole, riche en atomes d'azote, permet une déprotonation facile du proton aromatique comme il est courant en chimie hétérocyclique. La C-alkylation des tétrazoles monosubstitués peut se faire peu importe le régioisomère utilisé. La première déprotonation en C5 a été rapportée par Garber et Brubaker en 1966. En traitant le 1-méthyltétrazole avec du *n*-BuLi à -50 °C, il leur a été possible de transmétaller le 1-méthyl-5-lithiotétrazole ainsi obtenu pour former un complexe de nickel.<sup>61</sup> Les auteurs ont également remarqué la décomposition du cycle si la température excédait les -50 °C. Plus tard, Raap rapportera des observations similaires en ajoutant que la stabilité du 5-lithiotétrazole dépend de la nature des substituants en position 1.<sup>98-</sup>  
<sup>100</sup> Exposés à une certaine température, les 5-lithiotétrazoles 1-substitués se décomposent en cyanamides lithiées correspondantes avec dégagement d'une molécule de diazote. Cette réaction est étudiée plus en détails au Chapitre 3. La force motrice de la réaction de dégradation est le dégagement de gaz, uniquement possible si la position 1 est substituée. Par conséquent, les 5-lithiotétrazoles 2-substitués sont beaucoup plus stables vis-à-vis de leurs analogues 1-substitués.

La première application de cette réaction d'un point de vue synthétique peut être attribuée à Satoh et Marcopoulos en 1995 dans leur synthèse de tétrazoles 5-substitués en 3 étapes.<sup>101,102</sup> La stratégie consistait à utiliser un groupement protecteur d'amine tel que le benzyle (Bn) ou 4-

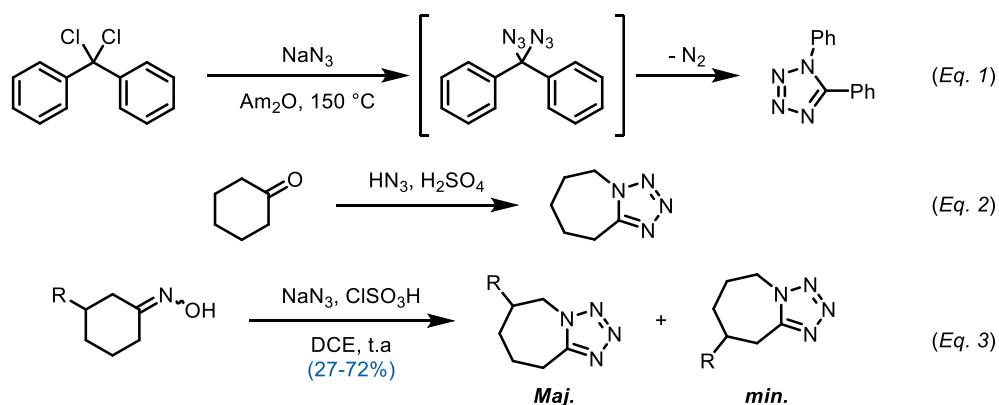
méthoxybenzyle (PMB) pour former le tétrazole 1-substitué, l'alkyler, puis déprotéger le cycle pour obtenir l'acide tétrazolique comme dessiné à la Figure 27.



**Figure 27.** Synthèse de tétrazoles 5-substitués selon Satoh

#### 1.4.3.5 Réarrangement de Beckmann/Schmidt

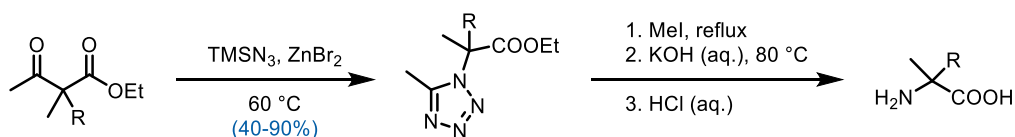
En 1911, Schroeter a rapporté la formation de tétrazole en traitant à chaud un composé *gem*-dichloro provenant de la benzophénone par l'azoture de sodium (Figure 28 - Équation 1).<sup>103</sup> Il s'agit formellement d'une des premières synthèses de tétrazole par réarrangement apparenté à celui de Schmidt, découvert pourtant quelques années plus tard. Schmidt lui-même a synthétisé le Métrazol à partir de la cyclohexanone en présence d'acide hydrazoïque et d'acide sulfurique (Figure 28 - Équation 2).<sup>104</sup> Par la suite, le groupe du Pr. Herbst a montré que la formation des tétrazoles dérivés du Métrazol avait une régiosélectivité préférentielle, où le produit majoritaire était celui avec le groupement encombré sur l'atome N1 du tétrazole (Figure 28 - Équation 3).<sup>105</sup>



**Figure 28.** Synthèses de tétrazoles par réarrangement

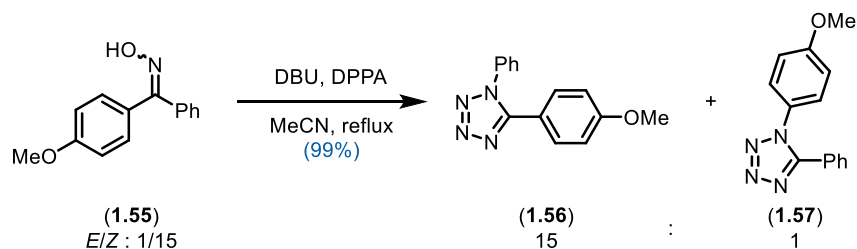
La formation du tétrazole dans de telles conditions est cependant inhibée en présence d'eau qui joue le rôle de nucléophile pour donner l'amide. Les méthodes récentes utilisent une autre source d'azoture que l'acide hydrazoïque. En 2003, l'équipe du Pr. Pirat a appliqué la réaction de Schmidt

à la synthèse d'acides aminés  $\alpha,\alpha'$ -disubstitués à partir de  $\beta$ -cétoesters en passant par des tétrazoles.<sup>106</sup> Ce genre de motif possède des propriétés intéressantes en limitant notamment les conformations possibles grâce au remplacement de l'hydrogène par une chaîne alkyle. Les auteurs ont réduit le tétrazole de façon remarquable, en formant d'abord le sel d'iodure de tétrazolium, puis en le clivant en milieu basique (Figure 29).



**Figure 29.** Synthèse d'acides aminés  $\alpha,\alpha'$ -disubstitués *via* les tétrazoles

Le réarrangement de Beckmann peut également être utilisé lorsqu'une hydroxylamine disubstituée constitue le réactif de départ. Le Pr. Matsugi a ainsi étendu les conditions réactionnelles préalablement développées pour les aldoximes en utilisant le DPPA. Comme la formation du tétrazole se fait *via* le réarrangement de Beckmann, la réaction est stéréospécifique. Ceci implique que la distribution des régioisomères des tétrazoles est celle de la stéréochimie des oximes de départ. Le groupement *anti* à l'hydroxyle est celui qui migre.<sup>107</sup> Ainsi, le groupement phényle de l'oxime **1.55** migre sur l'azote formant un nitrilium, qui après addition de l'azoture et cyclisation, donne le tétrazole **1.56** plutôt que le produit **1.57** (Figure 30).



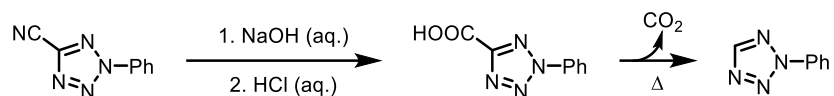
**Figure 30.** Mécanisme de la formation stéréospécifique de tétrazoles à partir d'oximes

#### 1.4.4 Tétrazoles 2-substitués et 2,5-disubstitués

Les méthodes de formation des tétrazoles 2-substitués sont bien moins nombreuses que leurs homologues 1-substitués, au point qu'il n'existe même pas de méthode directe de formation de tétrazoles 2-monosubstitués.<sup>108</sup> Outre la N-alkylation des tétrazoles qui ne permet pas la

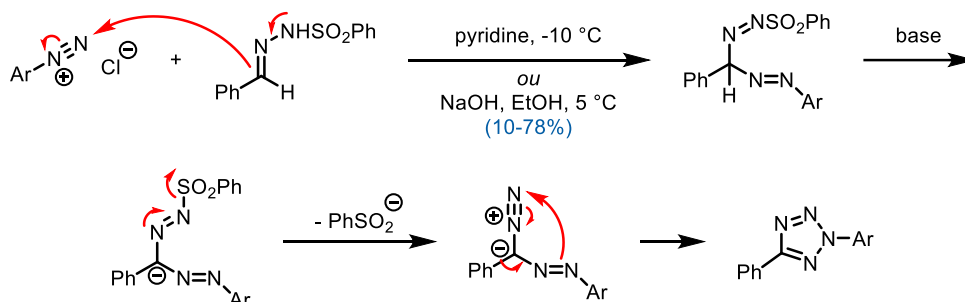


formation franche d'un régioisomère précis, la voie de synthèse des tétrazoles 2-monosubstitués passe essentiellement par la décarboxylation de tétrazoles 2,5-disubstitués (Figure 31).



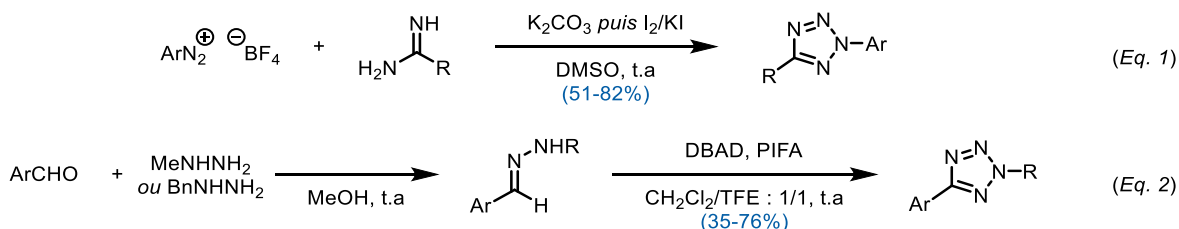
**Figure 31.** Synthèse de tétrazoles 2-monosubstitués par décarboxylation

Contrairement aux tétrazoles 1,5-disubstitués, la plupart des méthodes de synthèse des tétrazoles 2,5-disubstitués n'utilisent pas de source d'azoture. La stratégie de synthèse passe majoritairement par la condensation entre une hydrazone et un sel de diazonium. En 1976, l'équipe du Pr. Kakehi a rapporté la synthèse d'aryltétrazoles par cette voie. La réaction est apparentée à l'oléfination de Bamford-Stevens où le formazan intermédiaire libère l'acide phénylesulfonique en formant le tétrazole correspondant après cyclisation (Figure 32).<sup>109</sup>



**Figure 32.** Mécanisme de formation de tétrazoles 2,5-disubstitués à partir de sels de diazonium

Les méthodes plus récentes se basent sur le même principe d'addition/oxydation puis cyclisation. L'équipe du Pr. Liu a utilisé les amidines comme substrats de départ pour former des tétrazoles diaryles (Figure 33 - Équation 1).<sup>110</sup> Le rendement de la réaction chute légèrement aux alentours de 40% lorsque la formamidine est employée (R = H).



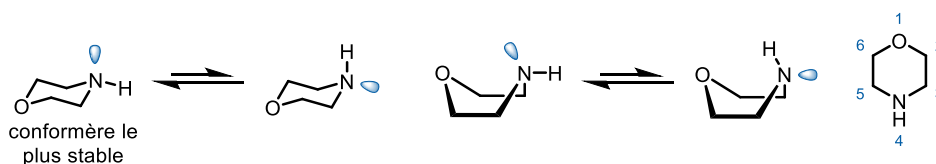
**Figure 33.** Nouvelles voies d'accès aux tétrazoles 2,5-disubstitués

L'équipe du Pr. Togo a réalisé de façon similaire la synthèse du même motif par oxydation du formazan à l'aide d'iode hypervalent (PIFA, bis-(trifluoroacétoxy)-iodobenzène). Un composé diazo (DBAD, di-*tert*-butyl azodicarboxylate) est cette fois-ci utilisé comme substitut du sel de diazonium (Figure 33 - Équation 2).<sup>111</sup> Les rendements sont indépendants de la richesse électronique du cycle aromatique utilisé.

# Chapitre 1-*bis* – Introduction aux morpholines

## 1.5 Propriétés des morpholines

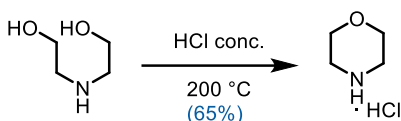
Les morpholines sont des hétérocycles saturés à 6 chaînons autrement appelées tétrahydro-1,4-oxazines comprenant donc un atome d'oxygène et un atome d'azote. Le cycle peut prendre différentes conformations, chaise et bateau, avec en plus de l'inversion de cycle, l'inversion de l'atome d'azote. Le conformère le plus stable est celui qui possède le substituant de l'atome d'azote en position équatoriale, permettant au doublet non-liant d'être en position axiale.<sup>112</sup> Les différents conformères dus à l'inversion de l'azote ainsi que la nomenclature des principaux modes de substitution sont rappelés à la Figure 34.



**Figure 34.** Conformères et nomenclature des morpholines

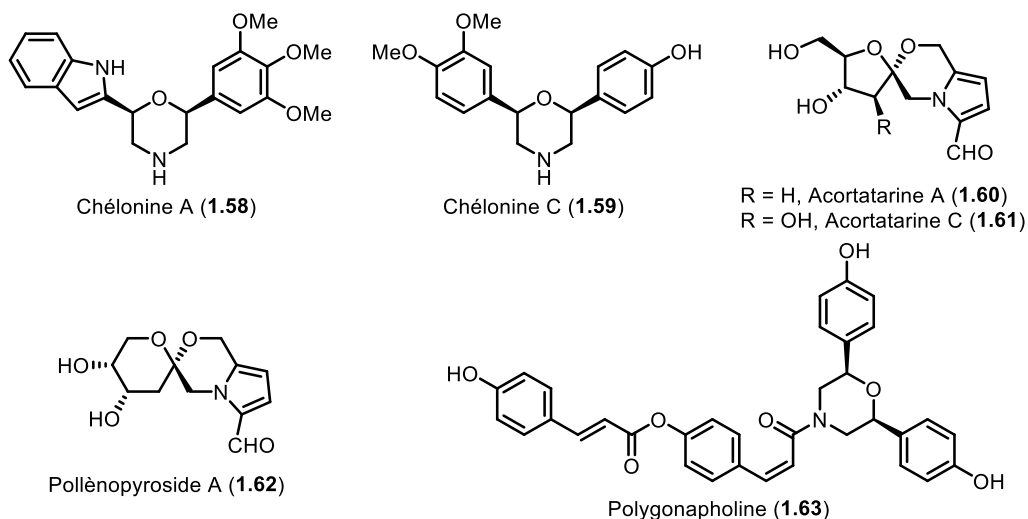
Du fait de la présence de l'atome d'oxygène, la morpholine est relativement peu basique comparée aux autres amines secondaires ( $pK_a = 8.7$ ;  $11.4$  pour la pipéridine par exemple).<sup>113</sup> Cette valeur dépend de la substitution du cycle, la plupart des morpholines substituées sont comprises dans l'intervalle de  $pK_a$   $6.0-7.9$ .<sup>114</sup>

La première synthèse de la morpholine est attribuée à Knorr et date de 1889. En traitant la diéthanolamine avec de l'acide chlorhydrique concentré à chaud, puis par de l'hydroxyde de potassium, Knorr a pu isoler la morpholine libre en faible quantité si bien que la publication pionnière ne fait pas mention du rendement de la réaction.<sup>115</sup> Plus tard en 1936, Hampton et Pollard ont modifié les conditions réactionnelles pour obtenir le sel de morpholine chlorhydrate avec 65% de rendement (Figure 35).<sup>116</sup>



**Figure 35.** Synthèse de la morpholine à partir de la diéthanolamine

Contrairement aux tétrazoles, les morpholines peuvent être trouvées dans certains produits naturels dessinés à la Figure 36. Les Chélonines A (**1.58**) et C (**1.59**) ont été isolées par le groupe du Pr. Faulkner en 1991 à partir d'éponges marines. Ces deux molécules sont de fait, les premières morpholines à avoir été isolées à l'état naturel.<sup>117</sup> Les structures des Acortatarines A (**1.60**) et C (**1.61**) ont été élucidées par l'équipe du Pr. Cheng en 2010.<sup>118</sup> Elles présentent une spiro morpholine bicyclique avec un cycle pyrrole. La partie ouest est dérivée de l'arabinofuranose. La même année, l'équipe du Pr. Zhang a également rapporté la structure de l'Acortatarine A conjointement à celle de la Pollénopyroside A (**1.62**) qui dérivent du D-arabinopyranose.<sup>119</sup> Enfin, la Polygonapholine (**1.63**) a été extraite en 1997 par l'équipe du Pr. Lin d'une plante endémique tawaïnaise et utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés tonifiantes.<sup>120</sup> La structure n'a jamais été synthétisée en laboratoire et fera l'objet du Chapitre 4. La morpholine est 2,6-disubstituée comme celle des Chelonines.



**Figure 36.** Produits naturels possédant une morpholine

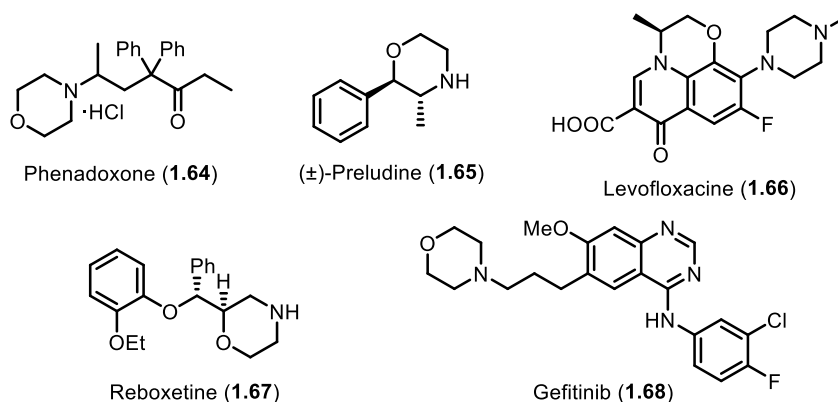
Ces morpholines naturelles possèdent pour la plupart une activité biologique. Le cycle est d'ailleurs abondamment utilisé en chimie médicinale.

## 1.6 Utilisation des morpholines en chimie médicinale

L'utilisation des morpholines s'inscrit dans le concept des structures privilégiées en chimie médicinale.<sup>121</sup> Il s'agit de motifs semi-rigides permettant la ligation avec différents récepteurs et comportant des propriétés hydrophobes. Le noyau morpholine répond parfaitement à ce besoin et constitue donc un motif intéressant en chimie médicinale. En effet, le cycle est appauvri en électrons par la présence de l'atome d'oxygène, ce qui permet des interactions hydrophobes avec la cible biologique ou encore le passage de la barrière hématoencéphalique. Par ailleurs, la rigidité du cycle peut être affinée en ajoutant des contraintes géométriques par la présence de ponts. Les morpholines pontées qui en résultent sont également présentes dans la nature, l'exemple phare étant celui de la Loline.<sup>122</sup> Les doublets non liants de l'oxygène permettent également au cycle d'être engagé dans des liaisons hydrogènes, avec pour finalité, de favoriser la sélectivité de certains récepteurs. En outre, la morpholine est souvent utilisée pour modifier les propriétés physico-chimiques permettant l'amélioration de la pharmacocinétique des candidats médicaments.<sup>121</sup> L'utilisation de cycles saturés permet également d'améliorer la développabilité d'un composé en remplaçant les cycles aromatiques, souvent trop nombreux dans les molécules pharmaceutiques.<sup>123</sup> Avec des carbones  $sp^3$ , les structures occupent un meilleur espace tridimensionnel ce qui limite leur planéité pouvant être handicapante dans la conception de médicament.<sup>124</sup> La majorité des morpholines contenues dans les médicaments sont substituées *via* l'azote (84%). Les positions 2 et 3 sont ensuite les plus utilisées et comptent pour 36% et 32% respectivement.<sup>125</sup>

L'étendue des activités biologiques que couvrent les morpholines est immense: analgésiques, anti-inflammatoires, antioxydantes, antibiotiques, anxiolytiques, anticancéreuses et anti-infectieuses par exemple. Le premier médicament à être commercialisé fut la Phenadoxone (**1.64**) en 1947 (Figure 37).<sup>121</sup> Cette molécule est un analgésique visant les récepteurs opiacés rendant son utilisation compromise par la suite. La Preludine (**1.65**) a beaucoup été utilisée depuis sa sortie en 1955 et l'est encore aujourd'hui dans certains pays. Initialement, le composé était employé contre l'obésité grâce à son effet coupe-faim, mais sa structure similaire aux amphétamines a soulevé des problèmes d'addiction.<sup>126</sup> La Levofloxacin (**1.66**) est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones qui comporte la morpholine la plus substituée

dans un médicament.<sup>125</sup> La Reboxetine (**1.67**) est un antidépresseur dont le rôle de la morpholine est de bloquer les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.<sup>121</sup> Comme dernier exemple, la Gefitinib (**1.68**) est un anticancéreux créé en 2002. Le but de la morpholine est d'allonger le temps de demi-vie dans le plasma sanguin.



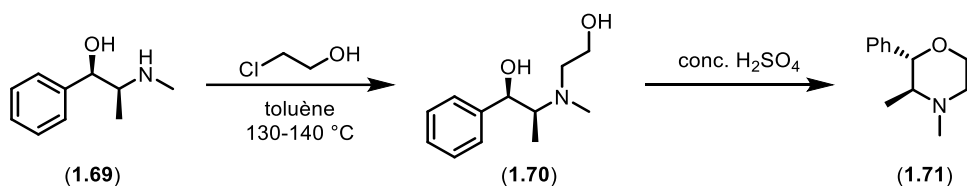
**Figure 37.** Exemples de médicaments contenant une morpholine

L'abondance des morpholines en chimie médicinale n'est pas seulement due aux propriétés intrinsèques qu'elles possèdent. Les différentes possibilités de substitution et de fonctionnalisation en font un cycle polyvalent et accessible par de nombreuses voies de synthèse, dont les principales sont présentées ci-après.

## 1.7 Voies de synthèse principales

Les stratégies de synthèse des morpholines sont nombreuses tant les possibilités de substitution sont variées.<sup>127</sup> La plupart des morpholines font appel à une synthèse multi-étapes, généralement constituée de 3-4 séquences réactionnelles. Dans cette partie, quelques exemples de chaque stratégie prédominante sont abordés en mettant l'accent sur les méthodes publiées récemment. La cyclisation d'un 1,2-aminoalcool par  $S_N2$  en milieu basique ou la substitution allylique catalysée par les métaux de transition sont probablement les deux voies de formation de morpholine privilégiées.<sup>128</sup> La diversité des produits finaux est souvent obtenue lors de la formation des 1,2-aminoalcools, eux-mêmes générés par ouverture d'époxyde ou d'aziridine principalement. L'abondance des produits commerciaux contenant ce genre de motifs est également pratique pour la synthèse de morpholines énantiométriques grâce à l'approche chiron.

Cette approche, qui consiste en la modification de produits naturels contenant déjà l'information stéréochimique, a été mise en œuvre lors de la première synthèse énantiosélective de morpholine rapportée par Otto en 1956.<sup>129</sup> En chauffant deux équivalents d'Éphédrine (**1.69**) énantiopure avec le 2-chloroéthanol, le diol **1.70** et le sel hydrochlorure d'Éphédrine ont été obtenus. Le diol a par la suite été déshydraté en présence d'acide sulfurique concentré pour donner la morpholine **1.71**. Ce type de morpholine a été utilisé à maintes reprises en tant que ligand ou auxiliaire chiral.

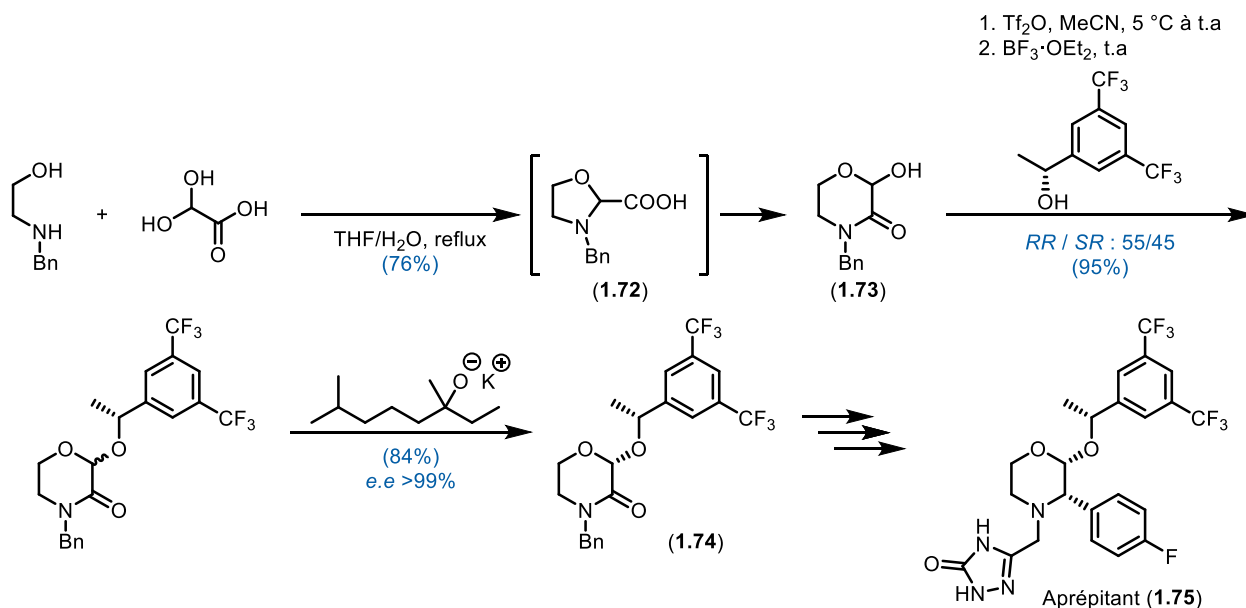


**Figure 38.** Première synthèse énantioselective d'une morpholine

### 1.7.1 À partir de 1,2-aminoalcools

Les 1,2-aminoalcools sont des précurseurs de choix dans la synthèse de morpholines car en plus d'être facilement accessibles à partir d'époxydes ou d'acides aminés, ils permettent la création de liaisons C-O et C-N qui font partie des plus simples à réaliser en chimie organique. En 2003, le groupe Merck Process, réputé dans le développement de réactions à grande échelle, a rapporté la synthèse de l'Aprépitant (**1.75**), médicament anti-vomitif, à partir de la condensation entre la *N*-benzyléthanolamine et l'acide glyoxylique à chaud (Figure 39).<sup>130</sup> L'excès d'acide de départ permet l'échange de l'aminal **1.72** par l'eau sans décarboxylation, conduisant au composé **1.73**. L'alcool est ensuite soumis à une réaction d'échange par activation à l'anhydride triflique/trifluoroborate étherate. La réaction n'est pas stéréosélective et les deux diastéréoisomères sont obtenus dans un ratio quasi équimolaire avec 95% de rendement. Le mélange des deux produits est ensuite traité par un alcoolate de potassium permettant l'obtention du diastéréoisomère voulu **1.74** avec 84% de rendement et une excellente pureté énantiomérique. L'Aprépitant (**1.75**) peut être synthétisé à partir de cet intermédiaire avancé en 3 étapes. Cette synthèse a été réalisée en utilisant 8 kg de réactif de départ, ce qui montre la

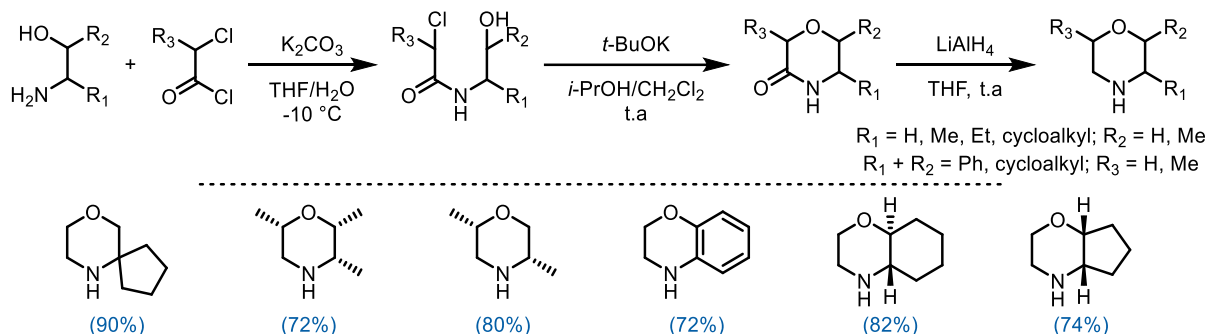
robustesse de cette voie synthétique et de la facilité des 1,2-aminoalcools à pouvoir se condenser avec les acides carboxyliques  $\alpha$ -activés.



**Figure 39.** Synthèse de la morpholine de l'Aprépitant par Merck Process Group

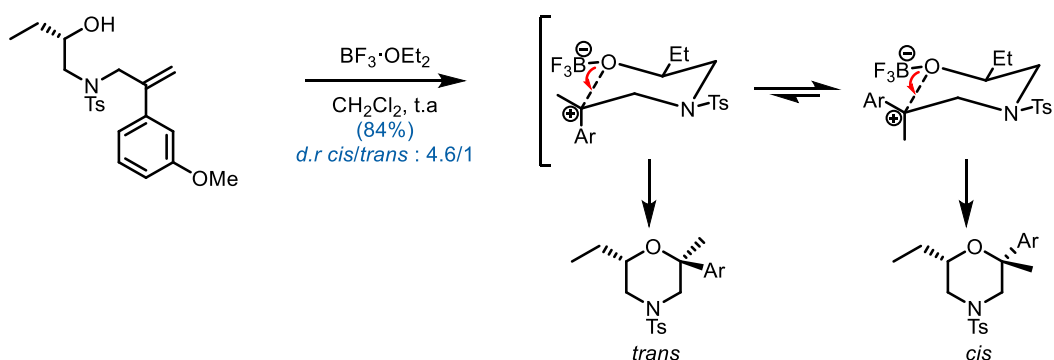
En 2015, une méthode de synthèse des morpholines en 3 étapes similaire à celle de l'Aprépitant a vu le jour, où un chlorure d'acyle  $\alpha$ -halogéné a été utilisé plutôt que l'acide glyoxylique, permettant une substitution supplémentaire en position 6.<sup>131</sup> La séquence ne requiert pas de purification autre qu'un traitement aqueux à chaque étape. Les rendements sont bons (70-90% sur 24 exemples) et certaines structures bicycliques ou spirocycliques dessinées à la Figure 40 ont pu être obtenues. La stéréochimie dépend uniquement de celle de l'aminoalcool initial. En fait, le composé diméthyle a toujours été obtenu en relation *cis* quelle que soit la stéréochimie du chlorure d'acyle utilisée. Même si les auteurs n'expliquent pas clairement les résultats obtenus, ils suggèrent que la cyclisation induite par le *tert*-butylate de potassium nécessite la formation de l'amide *cis* thermodynamiquement moins favorisée par rapport à l'isomère *trans*. Ce changement de configuration passerait par un intermédiaire imino-acétal expliquant la perte du centre asymétrique du carbone portant le groupement R<sub>3</sub>.





**Figure 40.** Synthèse de morpholines à partir de chlorures d'acyles

En 2018, une des équipes de recherche de Pfizer a rapporté la synthèse diastéréosélective de morpholines 2,2',6-trisubstituées.<sup>132</sup> La morpholine est construite *via* une hydroxyalkylation catalysée par le trifluoroborate étherate dont les conditions ont été élaborées au préalable par l'équipe du Pr. Saikia en 2015.<sup>133</sup> Le mécanisme de la réaction est également suggéré, cependant sans mention de la diastéréosélectivité. Ainsi, une fois l'alcool activé, l'oxonium est suffisamment acide pour pouvoir être déprotoné par l'alcène, formant le carbocation benzylique le plus stable (Figure 41). De là, deux états de transition chaise peuvent être dessinés, l'un ayant le groupement aryle en position pseudo-axiale et l'autre en position pseudo-équatoriale tout en conservant le groupement éthyle en équatorial. L'équilibre entre ces deux conformations est poussé vers la forme qui possède le groupement le plus encombré en position pseudo-équatoriale. Comme le produit final *cis* est obtenu majoritairement, il s'agit d'un cas de Curtin-Hammett où le conformère le plus stable est également le plus réactif.

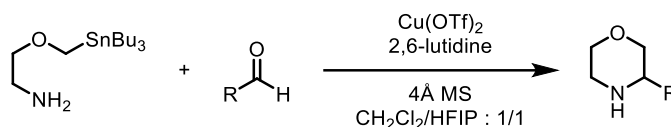


**Figure 41.** Synthèse de morpholines par hydroxyalkylation diastéréosélective

Dans les conditions initiales, une quantité stœchiométrique de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  était utilisée et inadéquate à grande échelle. Ainsi, il est possible de le remplacer par 0.1 eq. d'acide triflique au détriment de la diastéréosélectivité.

### 1.7.2 Synthèse par voie organométallique

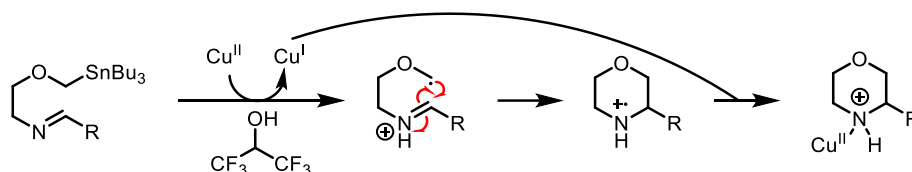
Une avancée importante dans la synthèse de morpholines est sans doute celle publiée par l'équipe du Pr. Bode en 2014.<sup>134</sup> La méthode permet la synthèse de morpholines et pipérazines substituées à partir de la condensation entre un aldéhyde et un réactif SnAP (pour "protocole amine-étain") promue par un sel de cuivre (II) (Figure 42). Les réactifs SnAP sont relativement stables à l'air et à l'humidité et peuvent être stockés plusieurs semaines sans décomposition. De plus, certains SnAP sont disponibles commercialement ce qui permet de réduire considérablement le nombre d'étapes requises pour synthétiser un dérivé de morpholine.



**Figure 42.** Synthèse de morpholines substituées par la méthode SnAP

La réaction se produit à température ambiante et se fait en deux temps: l'aldéhyde est condensé avec le réactif SnAP en présence de tamis moléculaire afin de former l'imine, puis une solution stœchiométrique de triflate de cuivre (II) préalablement activé par la 2,6-lutidine est ajoutée sur l'imine afin de promouvoir la cyclisation. L'avantage de la réaction, outre sa simplicité de mise en œuvre au laboratoire, est que l'amine formée est libre de tout groupement protecteur, permettant sa diversification rapidement. Le mécanisme de la réaction est vraisemblablement radicalaire et apporte une explication rationnelle sur la tolérance de la réaction à de nombreux substrats. La première étape est l'oxydation de la liaison carbone-étain promue par le cuivre afin de former un radical primaire stabilisé par la présence de l'hétéroatome adjacent (N, O ou S) (Figure 43). La formation de ce radical a pu être démontrée en le piégeant avec du TEMPO. Le radical s'ajoute ensuite sur l'imine pour donner le produit de cyclisation 6-*endo-trig*, favorisé pour deux raisons: le radical obtenu est porté par l'atome d'azote plutôt que par le carbone comme ce serait le cas avec la cyclisation 5-*exo-trig*; il est thermodynamiquement plus favorable de former

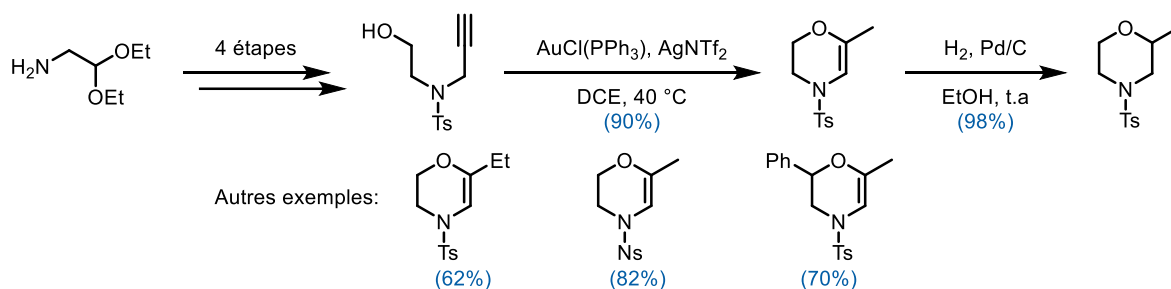
une liaison C-C qu'une liaison C-N. La réaction forme peu de produits secondaires, les principaux étant les imines protodestannylées.



**Figure 43.** Mécanisme de la formation radicalaire des morpholines

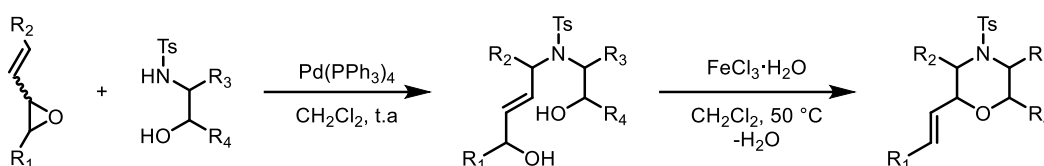
L'inconvénient majeur de la chimie des SnAP est la dépendance envers des réactifs à base d'étain. Les organostanniques sont connus pour être toxiques et leurs traces sont difficiles à enlever des produits finaux, rendant leur utilisation impossible dans la production de médicaments.<sup>135</sup> Une alternative SLAP (pour "protocole silicium amine") a ainsi été développée quelques années plus tard par le même groupe, mettant en jeu une photoréduction d'un dérivé silylé par un catalyseur d'iridium photoactivé en flux continu.<sup>136</sup> Des SnAP permettant la synthèse de composés bicycliques ou spiro ont été également développés l'année suivante, la réaction de cyclisation restant inchangée.<sup>137</sup>

Une méthode de cyclisation des alcynes catalysée à l'or a été rapportée par l'équipe du Pr. Huang en 2015.<sup>138</sup> La publication se focalise davantage sur la synthèse de pipérazines mais quelques exemples de morpholines figurent également. La réaction ne nécessite que 1 mol% de catalyseurs, le sel d'argent étant employé pour favoriser la formation d'un complexe d'or cationique. La dihydro-oxazine obtenue après cyclisation peut être ensuite réduite en morpholine dans les conditions usuelles d'hydrogénation (Figure 44).



**Figure 44.** Synthèse de morpholines catalysée à l'or

Une des plus récentes voies de synthèse de morpholines faisant appel aux métaux de transition a été développée par le groupe de la Pr. Cossy.<sup>139</sup> La méthode consiste en la condensation d'un oxirane vinylique avec un 1,2-aminoalcool *via* une réaction de Tsuji-Trost, puis de cycliser le produit obtenu grâce à un catalyseur de fer (III) (Figure 45). Il est en théorie possible de former une morpholine 2,3,5,6-tétrasubstituée par cette méthode même si aucun exemple n'est fourni dans la publication originale. Le seul sous-produit de la réaction est l'eau. D'un point de vue expérimental, la réaction se fait en monotape, l'intermédiaire  $\omega$ -hydroxy alcool allylique n'est donc pas isolé.

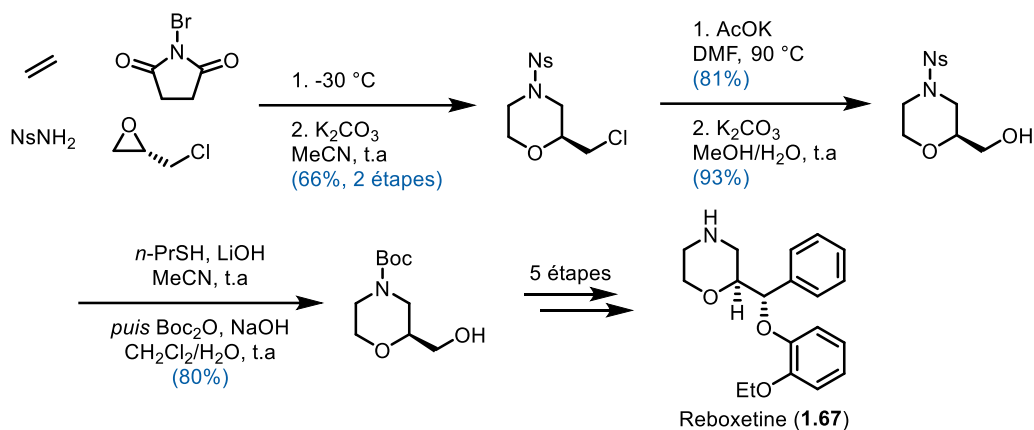


**Figure 45.** Équation générale de la synthèse de morpholines selon Cossy

Le catalyseur de fer permet d'obtenir une très bonne diastéréosélectivité en plus de cycliser le produit. En effet, des travaux préalables au sein de l'équipe de la Pr. Cossy ont montré que le fer pouvait induire la réouverture du cycle et qu'un équilibre thermodynamique entre les diastéréoisomères *cis* et *trans* conduisant au composé le plus stable était obtenu. La réouverture se fait par activation de l'atome d'oxygène formant un cation  $\pi$ -allyle, ensuite réattaqué pour former le diastéréoisomère préférentiel.

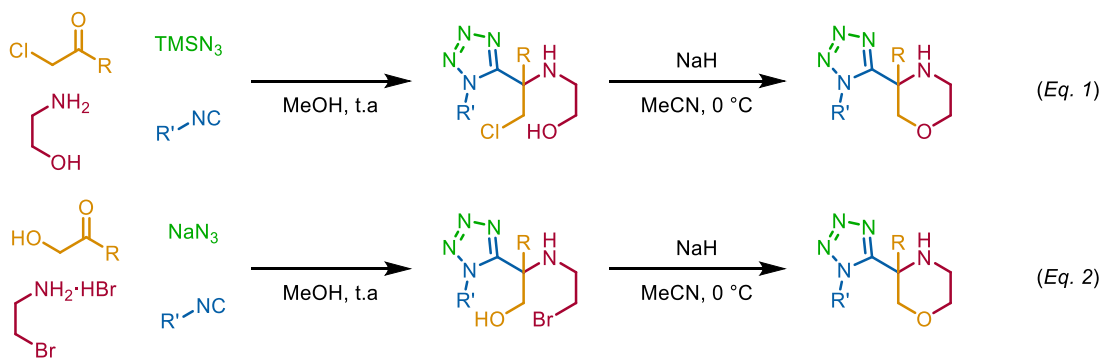
### 1.7.3 Synthèse par réactions multicomposants

Le groupe du Pr. Yeung a synthétisé un intermédiaire de la Reboxetine (**1.67**) grâce à une réaction multicomposants initiée par le *N*-bromosuccinimide (NBS).<sup>140</sup> Trois liaisons du cycle morpholine sont créées dans le processus, les deux liaisons C-N et une liaison C-O. L'utilisation de l'époxychlorhydrine chirale permet de synthétiser énantiosélectivement la morpholine tout en ajoutant un vecteur de diversification par le chlore. Dans le cas de la Reboxetine, le chlore est substitué par un hydroxyle *via* une  $S_N2$  avec l'acétate de potassium suivie d'une étape de saponification. Après manipulation du groupement protecteur de l'amine, un intermédiaire permettant l'accès à la Reboxetine en 5 étapes est obtenu (Figure 46).



**Figure 46.** Synthèse de la Reboxetine par réaction multicomposant

Pour clore ce chapitre sur les morpholines, un exemple qui associe la chimie des tétrazoles à celle des morpholines peut être présenté. En effet, l'équipe du Pr. Dömling a rapporté la synthèse de morpholines 3,3'-disubstituées par réaction multicomposants similaire à celle d'Ugi.<sup>141</sup> Les deux méthodes générales qui sont décrites ont une relation qui s'apparente à l'Umpolung. En effet, les morpholines sont obtenues en traitant un isonitrile et une source d'azoture avec soit un 1,2-aminoalcool et une  $\alpha$ -halocétone (Figure 47 - Équation 1), soit une  $\alpha$ -hydroxycétone et une 1,2-haloamine (Figure 47 - Équation 2).



**Figure 47.** Synthèse de morpholines-tétrazoles par la réaction de Ugi

De meilleurs résultats sont obtenus avec les réactifs engagés dans l'équation 2, à la fois lors de la première étape et lors de la cyclisation. Si la réaction permet d'accéder rapidement à des motifs complexes tout en étant modulaire, la substitution en position 3 où seuls des groupements peu

encombrés semblent tolérés, ainsi que le non-contrôle de la stéréochimie limitent probablement l'étendue de la réaction.

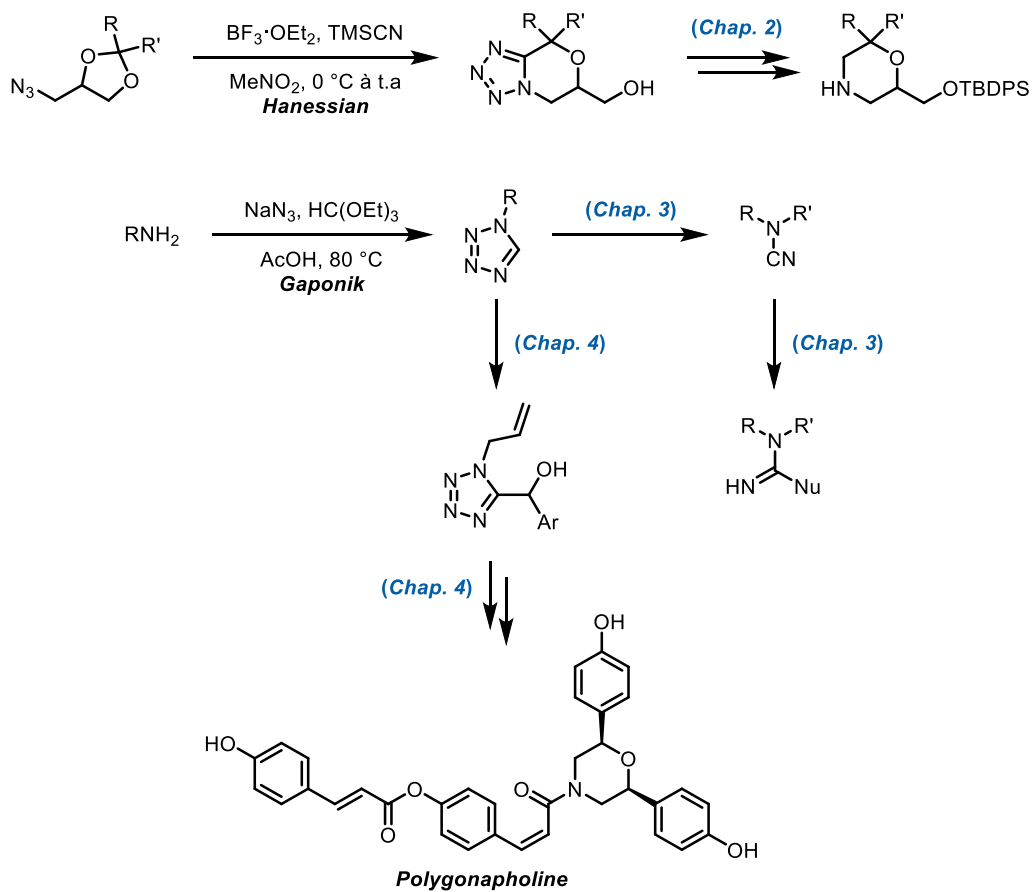
## **1.8 Conclusion des chapitres bibliographiques**

Les deux motifs étudiés et utilisés dans les travaux de cette thèse sont récurrents tant en chimie organique qu'en chimie médicinale où chacun d'eux possède des propriétés biologiques intéressantes. Quand bien même de nombreuses voies de synthèse ont vu le jour au fil du temps, certains défis restent à être relevés. L'innovation à l'heure actuelle semble axée sur des méthodes de synthèse non-triviales, où les déconnexions rétrosynthétiques portent davantage sur la création de liaisons moins intuitives. L'autre défi est de limiter l'impact environnemental, en utilisant des réactifs moins toxiques ou en évitant la formation de sous-produits. Ces thématiques ont été un fil conducteur dans l'élaboration des projets qui sont présentés dans ce manuscrit.

## **1.9 Objectifs de la thèse**

Ce premier chapitre a permis d'illustrer la diversité des utilisations et voies de synthèses des tétrazoles dans leur globalité. La présente thèse se focalise davantage sur l'utilisation des tétrazoles comme précurseurs en synthèse organique. La Figure 48 récapitule le fil conducteur de chaque chapitre de ce manuscrit et les précédents bibliographiques dont s'inspirent les travaux de cette thèse. Le chapitre 2 discute de la synthèse de morpholines polysubstituées par le clivage réductif de tétrazoles oxabicycliques. Le chapitre 3 utilise la réaction de dégradation des 5-métallotétrazoles comme moyen d'obtention des cyanamides sans source de cyanure. Les cyanamides ainsi formées seront ensuite diversifiées en amidines principalement. Enfin, le chapitre 4 traite de la synthèse totale de la Polygonapholine, un alcaloïde naturel jamais synthétisé jusqu'alors. Les différentes stratégies de synthèse pour parvenir à ce composé ainsi que les résultats expérimentaux préliminaires seront présentés.

Le noyau morpholine est l'autre motif récurrent de la thèse, vu qu'il est le produit des réactions présentées aux chapitres 2 et 4. La stratégie de synthèse envisagée de la Polygonapholine se basait sur la réduction des tétrazoles oxabicycliques obtenus par la voie du chapitre 2.



**Figure 48.** Fils conducteurs des chapitres du manuscrit

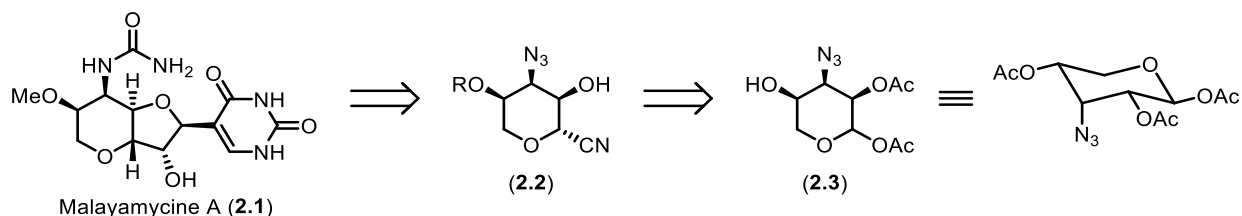
# Chapitre 2 – Synthèse de morpholines par réduction des tétrazoles oxabicycliques

Ce chapitre traite du clivage réductif des tétrazoles oxabicycliques en morpholines par des hydrures. Le projet a notamment été initié par un ancien doctorant, Benoit Deschênes-Simard. Après une brève introduction sur la synthèse des tétrazoles oxabicycliques et des précédents de la littérature concernant la réduction du cycle tétrazole, le travail réalisé au laboratoire sera présenté. L'objectif du projet sera porté sur le développement d'une méthode de synthèse de morpholines à partir de tétrazoles oxabicycliques, ainsi que du mécanisme associé à cette réaction singulière.

## 2.1 Synthèse des tétrazoles oxabicycliques

### 2.1.1 Origines de la découverte

La formation de tétrazoles oxabicycliques en conditions douces a été découverte de façon fortuite par d'anciens membres du groupe lors de la synthèse totale de la Malayamycine A (**2.1**).<sup>142,143</sup> La construction du cycle pyranique de la Malayamycine A s'est faite à partir du dérivé azoture **2.3** du D-ribose. La stratégie rétrosynthétique était d'implanter un groupement nitrile sur le carbone anomérique en position équatoriale à l'aide d'un acide de Lewis et du TMS-CN dans des conditions développées au préalable par l'équipe du Pr. De las Heras pour former le produit **2.2** (Figure 49).<sup>144</sup>

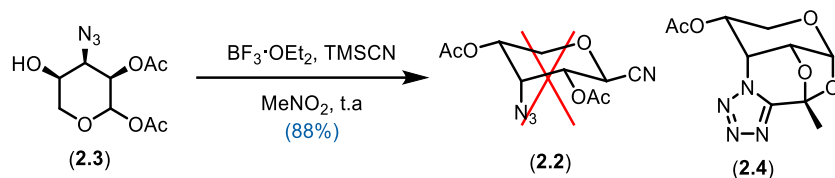


**Figure 49.** Étapes clefs de l'analyse rétrosynthétique de la Malayamycine A

Néanmoins dans ces conditions, le nitrile **2.2** n'a pas été obtenu même si le spectre RMN et le spectre de masse semblaient correspondre au produit attendu. Par ailleurs, les différents essais



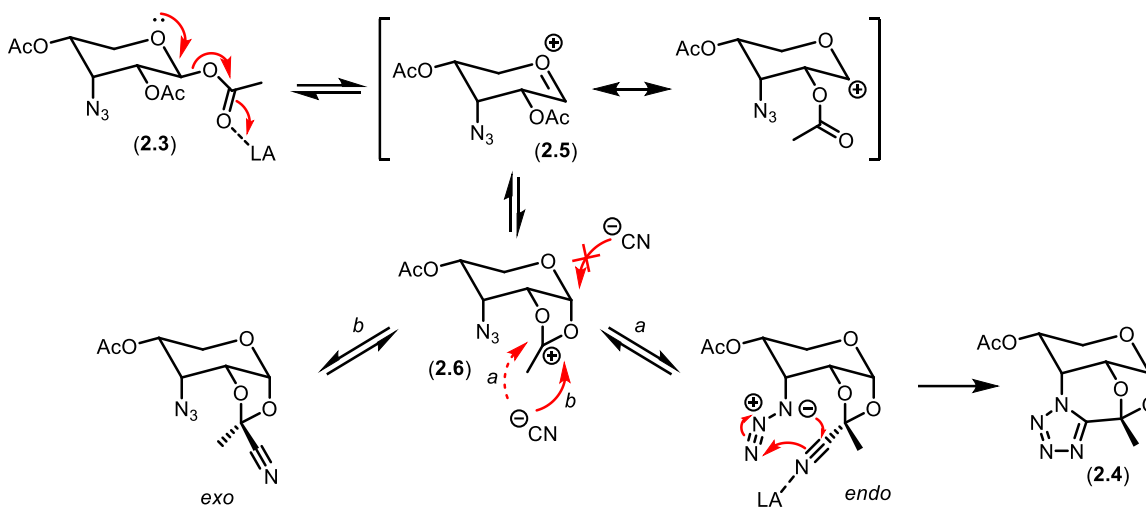
de réactions subséquentes se sont révélés infructueux. De ce fait, des investigations plus poussées ont été entreprises afin d'élucider la structure exacte du composé qui avait été synthétisé. L'analyse du produit par spectrométrie IR (Infra-Rouge) a révélé l'absence des bandes caractéristiques des groupements azoture ( $2100\text{ cm}^{-1}$ ) et nitrile ( $2300\text{ cm}^{-1}$ ). La cristallisation du produit a permis l'obtention de sa structure par diffraction des rayons X, confirmant ainsi la formation inattendue du tétrazole tétracyclique **2.4** avec un très bon rendement (Figure 50).



**Figure 50.** Obtention inattendue d'un tétrazole

Un mécanisme de la formation du produit a été postulé par les membres de l'équipe travaillant sur ce projet ainsi que par le groupe du Pr. Wittmann la même année (Figure 51).<sup>145</sup> L'activation d'un acétate en position anomérique par un acide de Lewis est très employée en glycochimie. Ainsi, lorsque celui-ci est activé par le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , l'oxygène endocyclique permet l'élimination de l'acétate pour former un oxocarbenium **2.5**. Le carbocation est ensuite attaqué en axial par assistance anchimérique du groupement acétate en position C2 pour former un autre carbocation, l'acyloxonium **2.6**. Celui-ci a la caractéristique d'être plus stable grâce à l'effet mésomère donneur des deux oxygènes. L'assistance anchimérique est souvent utilisée en chimie des sucres puisqu'elle permet un contrôle quasi total de la stéréosélectivité. Néanmoins dans ce cas-ci, l'addition d'un ion cyanure sur ce type d'espèce activée conduit à une réactivité singulière et inattendue se traduisant par l'addition préférentielle du nucléophile sur le carbone de l'acyloxonium plutôt que celui de l'oxocarbenium. Deux cyanoéthylidènes peuvent être obtenus selon la face d'attaque du cyanure sur le carbocation. Le processus d'addition est réversible, le cyanoéthylidène *exo* n'est pas impliqué dans d'autres réactions contrairement à celui *endo*, qui une fois activé par l'acide de Lewis, est engagé dans une cycloaddition [3+2] avec l'azoture vicinal pour former de façon irréversible le tétrazole oxabicyclique **2.4**. La formation irréversible du tétrazole est la force motrice qui déplace l'équilibre vers le cyanoéthylidène *endo*. En l'absence

de groupement  $N_3$ , la formation des deux diastéréoisomères a été rapportée par le Pr. De las Heras comme un mélange 1/1 dans un système proche de celui étudié.<sup>144</sup>



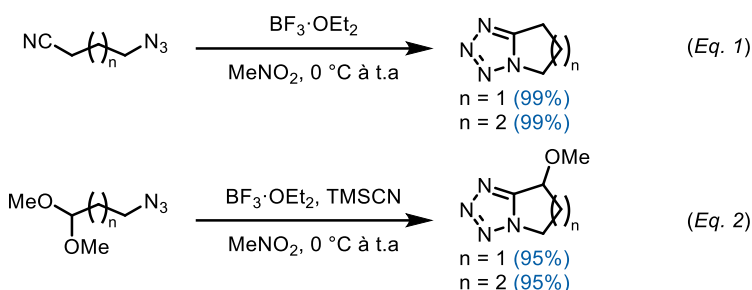
**Figure 51.** Mécanisme de la formation du produit inattendu

À noter que l'attaque du nitrile sur le carbone anomère peut être obtenue lorsque les acétyles sont remplacés par des benzoyles. Dans ce cas, la réactivité du carbocation benzoxonium est amoindrie et conduit seulement à 4% de formation du tétrazole contre 60% d'un mélange d'épimères de cyanure de glycosyl. Les conditions dans lesquelles une telle structure tendue a été obtenue doivent être comparées à celles de la formation de tétrazoles présentées au chapitre 1. Elles sont en effet "anormalement" douces et mettent en avant l'effet de proximité du groupement azoture. Cela n'est pas sans rappeler les travaux de von Kereszty et Wolf où la formation de tétrazoles bicycliques était impossible lorsque 5 atomes de carbones ou plus séparaient l'azoture du nitrile (Figure 24 - Équation 1). Les membres du groupe ont par la suite mis à profit cette découverte et ont exploré l'étendue réactionnelle de cette transformation.<sup>92</sup>

### 2.1.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Après avoir découvert la formation du composé **2.4**, une cyclisation modèle utilisant les mêmes azido-nitriles de von Kereszty et Wolf a été effectuée au sein du groupe en 2008. Les tétrazoles 5,5 et 5,6-bicycliques ont pu être synthétisés avec des rendements quantitatifs (Figure 52 - Équation 1).<sup>92</sup> Fort de ce succès, le nitrile a été remplacé par un diméthyle acétal et le TMSCN ajouté comme réactif pour obtenir les tétrazoles bicycliques avec des rendements là encore

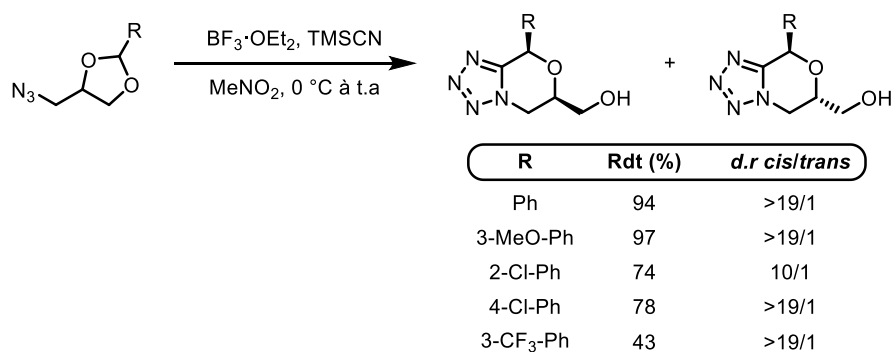
excellents et permettant l'incorporation d'un groupement fonctionnel supplémentaire (Figure 52 - Équation 2).



**Figure 52.** Synthèse de tétrazoles 5,5 et 5,6-bicycliques<sup>92</sup>

La suite du projet a mis en jeu des acétals cycliques afin de conserver un groupement alcool après ouverture de l'acétal. Cela permet également l'incorporation d'un atome d'oxygène endocyclique. Les premiers exemples d'étude ont été restreints aux acétals dérivés du 3-azidopropane-1,2-diol racémique et du benzaldéhyde et figurent dans le Tableau 5.

**Tableau 5.** Exemples de tétrazoles oxabicycliques obtenus par la méthode de Benoit Deschênes-Simard<sup>92</sup>



Les rendements sont globalement bons et la diastéréosélectivité est en générale excellente dans ces conditions. Le solvant, le catalyseur ainsi que la source de cyanure ont tous un effet à la fois sur le rendement et sur la stéréosélectivité. Les résultats présentés ci-après proviennent de résultats principalement non publiés et fournis par Benoît Deschênes-Simard.

## 2.1.3 Mécanisme de la réaction et sélectivité

Le mécanisme a été élucidé et présenté dans les publications originales traitant la réaction.<sup>92,146</sup> Alors que la réaction fournit un diastéréoisomère majoritaire dans de bons rendements, le mécanisme qui en découle est en quelque sorte la partie immergée de l'iceberg. En effet, comme dessiné à la Figure 53, la réaction met en jeu un nombre assez impressionnant d'espèces en équilibre qui, au final, conduisent principalement au même produit **2.15**.

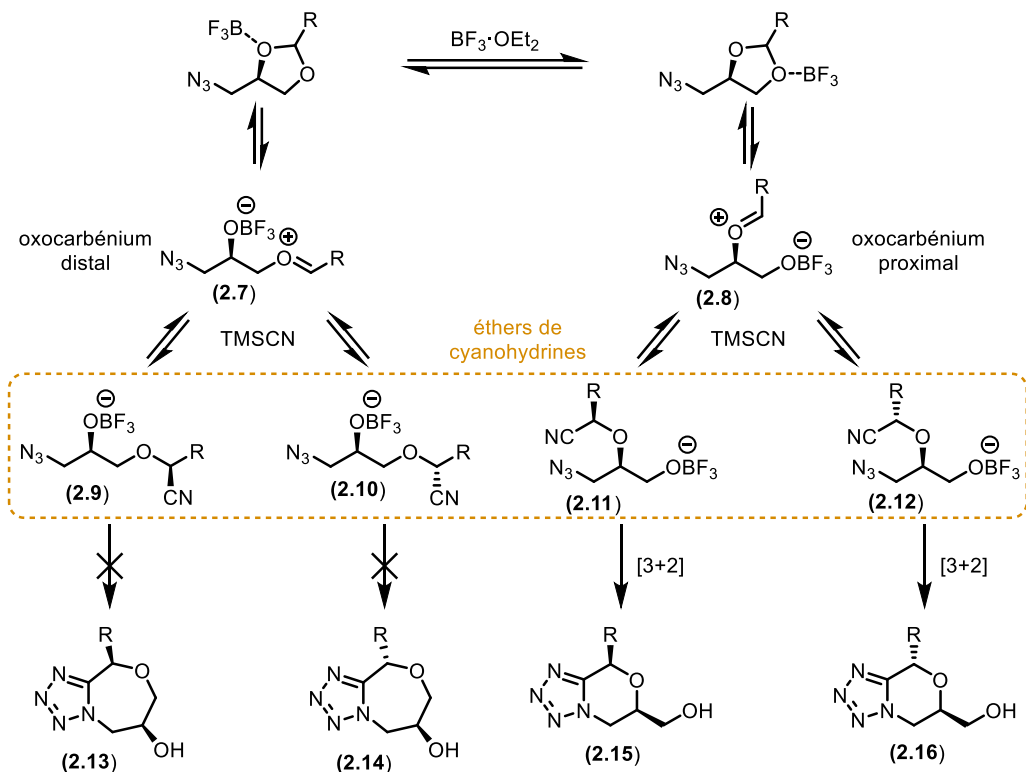
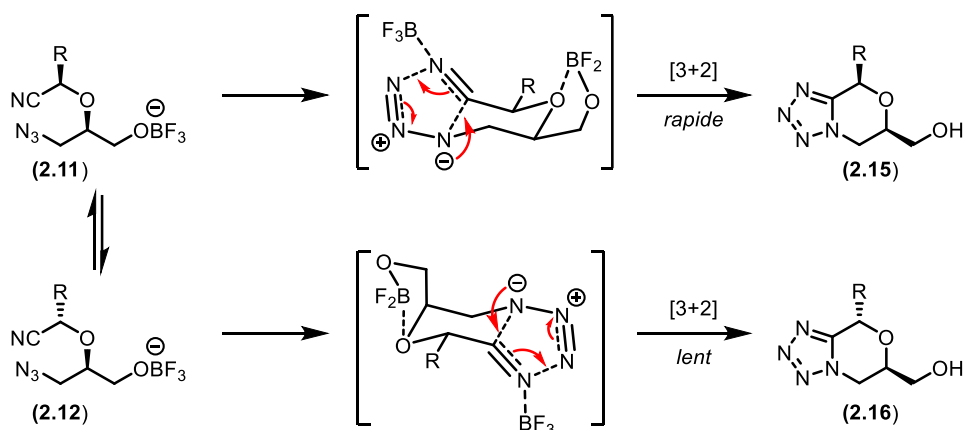


Figure 53. Mécanisme de formation des tétrazoles oxabicycliques<sup>146</sup>

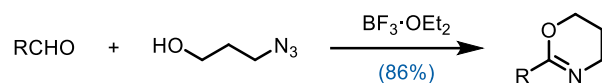
Tout d'abord, il est proposé que la coordination de l'acide de Lewis peut se faire soit par l'oxygène proximal, soit par l'oxygène distal au groupement azoture et conduira aux deux oxocarbéniums **2.7** et **2.8** respectivement. Cette étape est très importante puisqu'elle détermine la régiosélectivité de l'ouverture de l'acétal. Après l'attaque du cyanure, les éthers de cyanohydrines **2.9-2.12** peuvent être formés. Ces 4 espèces ont été observées et isolées expérimentalement. Il a été estimé que les éthers de cyanohydrines proximaux sont majoritairement formés, avec un ratio de 3/1. Les cyanohydrines **2.9** et **2.10** ne forment pas le produit de cyclisation 5,7 parce que les groupements fonctionnels sont trop éloignés des uns aux autres, comme cela avait déjà été

observé par le Pr. Carpenter.<sup>90</sup> Ceci explique pourquoi les catalyseurs de titane n'ont fourni aucun produit désiré: leur nature permet la complexation avec des ligands bidentates ce qui favorise la coordination proximale, l'azoture jouant le rôle de chélate.<sup>147</sup> Les cyanohydrines **2.11** et **2.12** sont elles aussi en équilibre et fournissent les tétrazoles oxabicycliques *cis* **2.15** et *trans* **2.16** respectivement. La cyclisation est l'étape déterminante sans laquelle aucune diastéréosélectivité ne serait observée. Il est en effet difficile d'imaginer une face d'attaque préférentielle sur l'oxocarbénium **2.8**. Ainsi, en dessinant les deux états de transition possibles provenant des cyanohydrines *syn* et *anti*, un est plus bas en énergie car les deux substituants sont en position équatoriale (Figure 54). L'énergie d'activation de la cycloaddition est par conséquent plus faible, la cinétique de la réaction plus rapide. La formation du complexe ROBF<sub>2</sub> permettant l'agencement particulier qui figure sur les états de transition viendrait de l'instabilité de l'anion ROBF<sub>3</sub><sup>-</sup> qui se réarrangerait pour donner l'espèce volatile TMSF. La formation d'une liaison Si-F est aussi thermodynamiquement favorisée. Ce détail est important car il pourrait expliquer les échecs rencontrés lorsque les sources de cyanure étaient différentes du TMSCN.



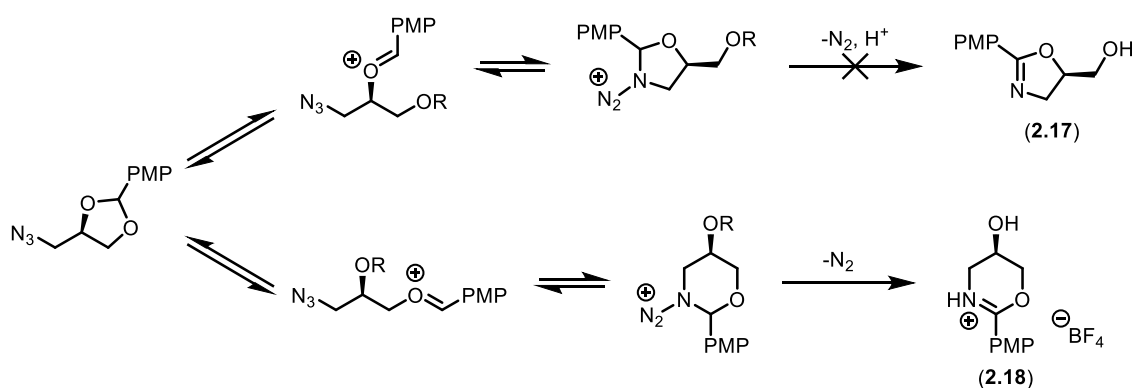
**Figure 54.** États de transition expliquant la diastéréosélectivité

Pour conclure sur l'aspect mécanistique, une réaction secondaire compétitive à l'addition des ions cyanures doit être abordée. Il s'agit de la formation de dihydrooxazines issues de l'addition intramoléculaire de l'azoture sur l'oxocarbénium. Ce type de réaction a été découvert et développé par le groupe du Pr. Aubé. La publication originale décrit la condensation d'un aldéhyde avec un 1,3-azidoalcool sous l'effet d'un acide de Lewis (Figure 55).<sup>148</sup>



**Figure 55.** Réaction initiale de formation de dihydrooxazines

Dans le cas de la synthèse de tétrazoles oxabicycliques, cette réaction est principale si l'oxocarbénium est conjugué à des groupements électrodonneurs sur l'aryle. Les 2-méthoxyphényle et 4-méthoxyphényle n'ont, par exemple, pas formé de tétrazole au profit des oxazines (Figure 56).<sup>146</sup> L'oxazine **2.17** qui résulte de la coordination proximale de l'acide de Lewis n'est pas observée. La structure **2.18**, quant à elle, a pu être identifiée et confirmée par diffraction des rayons X.

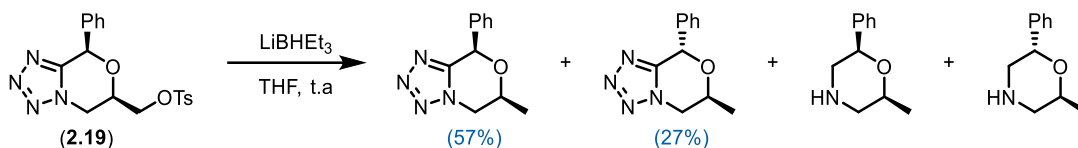


**Figure 56.** Réaction secondaire de formation des oxazines<sup>146</sup>

Cette réaction secondaire est aussi prépondérante lorsque des traces d'eau sont présentes dans le milieu réactionnel. Cette dernière variable est d'une grande importance puisque compte tenu du nombre d'équilibres et d'espèces intermédiaires potentiellement présentes dans le milieu, la réaction requiert des conditions expérimentales assez contraignantes.

## 2.2 Réduction des tétrazoles par des hydrures

La réduction d'un tétrazole oxabicyclique en morpholine a également été découverte par hasard lors de la désoxygénation de la chaîne latérale hydroxyméthyle sous forme de tosylate **2.19** par le Super-Hydride® (Figure 57). Quatre produits de réduction ont été observés, à savoir, le produit désiré, le tétrazole oxabicyclique épimérisé, et les deux diastéréoisomères des amines correspondantes sous forme de traces.

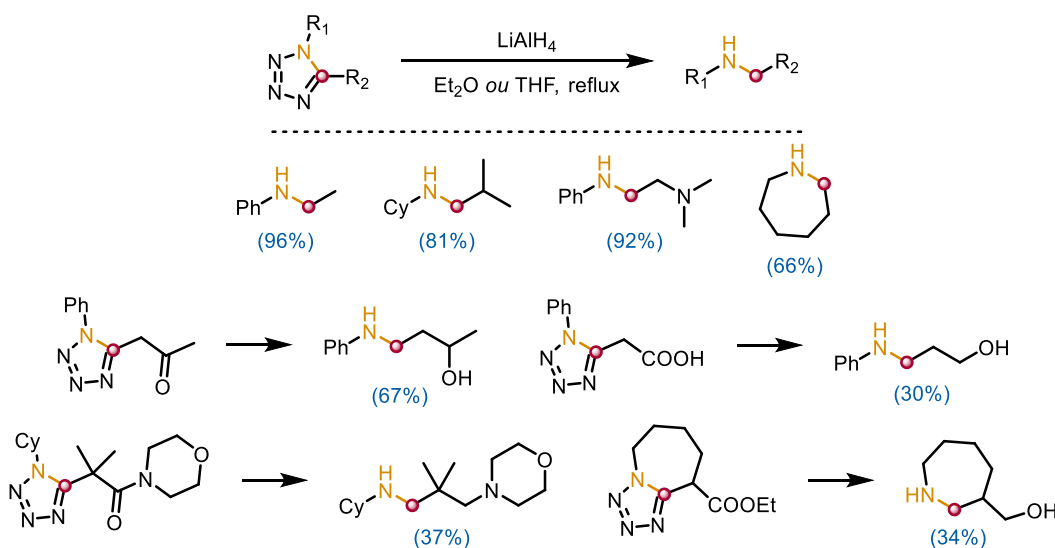


**Figure 57.** Découverte du clivage réductif des tétrazoles

Après des recherches bibliographiques, il s'est avéré que le clivage réductif des tétrazoles avait déjà été rapporté. À la suite de cette observation au sein du groupe par Benoit Deschênes-Simard, il a semblé logique d'étudier plus en détails cette réaction qui constitue le cœur de ce chapitre.

### 2.2.1 Réaction initiale

Le premier rapport de la réduction des tétrazoles en amine a été écrit par le Pr. LaForge en 1956.<sup>149</sup> Les conditions initiales de la réduction consistaient en l'agitation d'un tétrazole 1,5-disubstitué dans une suspension de  $\text{LiAlH}_4$  dans un solvant étheré à reflux. Les auteurs mentionnent que la réaction donne de bons rendements lorsqu'aucune autre fonction réductible n'est présente sur la molécule, les rendements chutent légèrement dans le cas contraire (Figure 58).



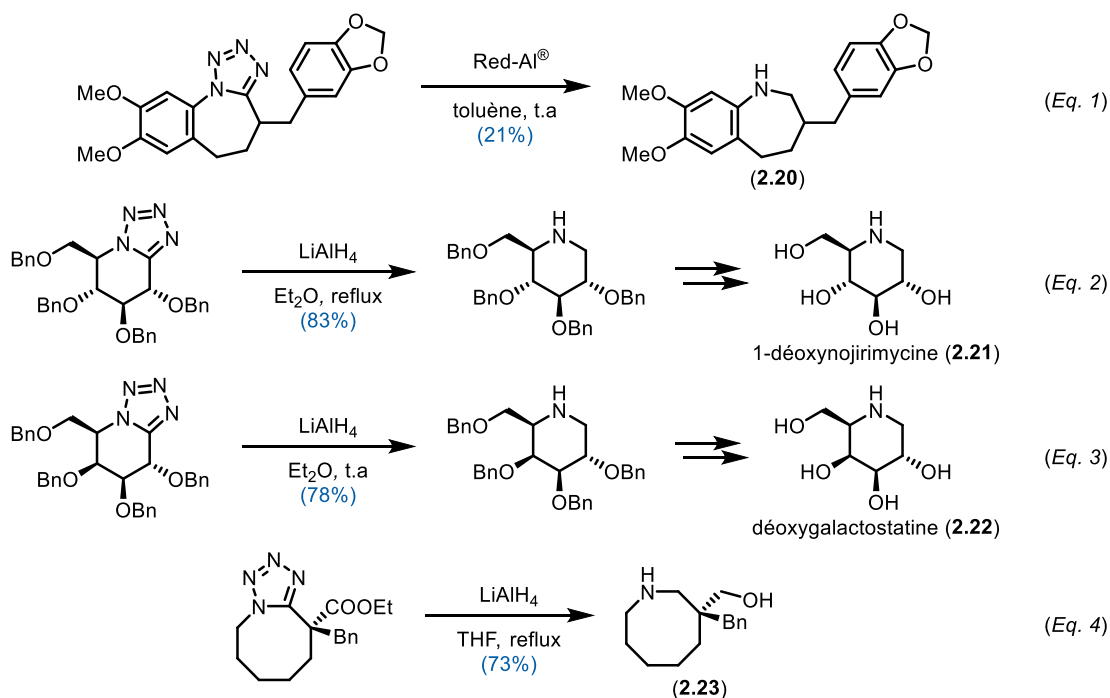
**Figure 58.** Premiers exemples de la formation d'amines à partir de tétrazoles selon LaForge<sup>149</sup>

En faisant varier le ratio de  $\text{LiAlH}_4$  utilisé, les auteurs se sont aperçus qu'il fallait au moins 3 équivalents d'hydrures pour arriver à conversion complète du tétrazole de départ. Un ratio plus

faible (2 équivalents d'hydrures, soit 0.5 équivalent de  $\text{LiAlH}_4$ ) conduit à l'obtention de l'amine secondaire et à la récupération du produit de départ. Cela signifie donc que le clivage du cycle est instantané et ne passe pas par un intermédiaire stable et isolable. Il s'agit là des seules informations utiles et disponibles dans l'élaboration d'un mécanisme qui était, à ce moment donné, encore incompris. Il est intéressant de noter que LaForge avait conclu que cette réaction n'aurait aucune utilité générale en synthèse organique.

## 2.2.2 Autres précédents

Depuis les travaux de l'équipe du Pr. LaForge, seulement 4 publications font état de la réduction des tétrazoles par des hydrures et seulement une mentionne la publication de la réaction originale. Hénin et Gardent ont rapporté la formation de benzazépine **2.20** avec un faible rendement en utilisant le Red-Al® (bis(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydruure de sodium) comme agent réducteur (Figure 59 - Équation 1).<sup>150</sup> L'équipe du Pr. Vasella a rapporté la synthèse de la 1-déoxynojirimycine (**2.21**) et de son épimère en C4, la déoxygalactostatine (**2.22**), par réduction des tétrazoles bicycliques correspondants (Figure 59 - Équations 2 et 3).<sup>151,152</sup>

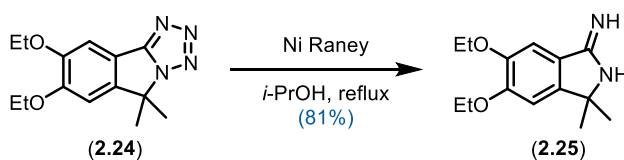


**Figure 59.** Autres exemples de réduction de tétrazoles en amines



Ces deux composés sont des inhibiteurs de la  $\beta$ -glucosidase. À noter que la réduction a été faite à température ambiante dans le cas de la Déoxygalactostatine (**2.22**) et que les auteurs ne rapportent pas l'épimérisation de leurs composés. Enfin, une double réduction a été réalisée au sein du groupe du Pr. Georg et a fourni le composé **2.23** dans de bons résultats contrairement à ce qui avait été obtenu au préalable par le Pr. LaForge (Figure 59 - Équation 4).<sup>153</sup> En aucun cas le mécanisme de la réaction intrigante n'a été élucidé.

Une autre réaction qui mérite d'être mentionnée même si elle ne fournit pas l'amine correspondante, est le clivage du cycle en présence de nickel de Raney. Le produit de la réaction est alors une amidine issue de l'extrusion d'une molécule de diazote. Le seul exemple est donné par le groupe du Pr. Wang dans leur synthèse totale d'un antagoniste du récepteur de la thrombine.<sup>154</sup> Plus étrange encore, les auteurs rapportent que le traitement de **2.24** par  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF à reflux ne donne aucune conversion du produit de départ. Après optimisation des conditions réactionnelles, l'amidine **2.25** a pu être obtenue avec 81% de rendement (Figure 60).



**Figure 60.** Autre mode de réduction du tétrazole par des hydrures métalliques

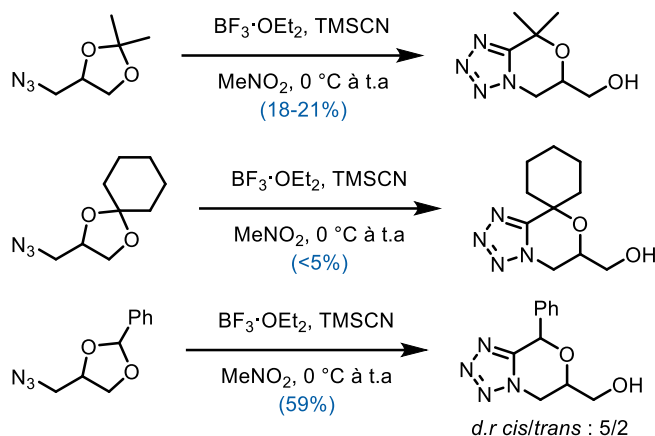
Le but du projet présenté dans ce chapitre était de combiner la formation de tétrazoles oxabicycliques et leur réduction avec des hydrures afin d'avoir accès à des morpholines 2,6-polysubstituées. Comme le mécanisme de la dégradation des tétrazoles en amines n'était pas élucidé, une bonne partie du temps consacré au projet a été de trouver une explication rationnelle aux résultats obtenus.

## 2.3 Synthèse des précurseurs tétrazoles oxabicycliques

### 2.3.1 Mise au point des conditions réactionnelles

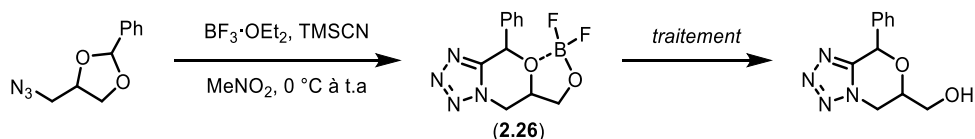
Au début du projet, les premiers exemples sélectionnés provenaient de cétones symétriques pour s'affranchir des contraintes liées à la stéréosélectivité, ou du benzaldéhyde qui fut le meilleur

exemple en termes de rendement et de ratio diastéréomérique. Malheureusement, dans tous les cas, le rendement était bien inférieur à celui annoncé dans la publication originale (Figure 61).<sup>92</sup>



**Figure 61.** Premiers exemples de tétrazoles oxabicycliques synthétisés au laboratoire

Un des problèmes majeurs dans l'utilisation du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  survenait lors de l'étape de purification. La procédure initiale était de neutraliser le milieu avec du méthanol, d'évaporer le milieu à sec, de purifier sur silice le brut réactionnel et de filtrer le produit purifié sur alumine basique. En utilisant ce même procédé, il était cependant impossible de se débarrasser du complexe de bore qui était facilement révélé par RMN  $^{19}\text{F}$  ou  $^{11}\text{B}$ . Plusieurs traitements aqueux ont été essayés mais aucun ne permettait l'obtention de l'hydroxyle sans chute drastique du rendement ou de la sélectivité. La surprenante stabilité de ce complexe viendrait de la coordination du bore avec l'oxygène endocyclique de la morpholine. Un tel agencement conduit à la formation du dioxaborolane **2.26** dans lequel la case vacante du bore n'est plus disponible, empêchant toute coordination à un réactif extérieur nécessaire au bris du complexe.<sup>146</sup>

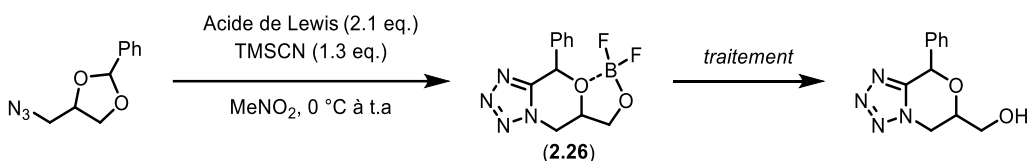


**Figure 62.** Formation du complexe intermédiaire de bore

Les premières tentatives d'optimisation visaient à modifier l'étape du parachèvement tout en conservant les conditions réactionnelles initiales. Les différents essais sont résumés dans le Tableau 6. Les quantités d'acide de Lewis et de TMSCN ont été gardées constantes par rapport

aux conditions d'origine sauf mention contraire. Il a ainsi été possible de briser totalement le complexe de bore en agitant le produit purifié dans un mélange méthanol/potasse à température ambiante puis en filtrant la mixture sur alumine basique (entrée 1). Le ratio diastéréomérique est cependant affecté si l'alumine basique est d'abord traitée et basifiée davantage avec de la potasse (entrée 2). Un traitement aqueux acide ou basique fait chuter le rendement de manière significative (entrée 3).

**Tableau 6.** Tentatives d'optimisation des conditions réactionnelles<sup>a</sup>



Entrée	Conditions	Traitement	Rdt (%)	d.r cis/trans	R =
1	TMSCN, BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	CF; KOH/MeOH; AIB	59	5/2	H
2		CF; KOH/MeOH; AIB/KOH	50	2/1	H
3		NH <sub>4</sub> Cl/NaHCO <sub>3</sub> ; CF; AIB/KOH	35	2/1	H
4		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /NaOH; CF	41	7/2	BF <sub>2</sub> /BF <sub>3</sub>
5	TMSCN (4 eq.), BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /NaOH; CF	83	4/1	BF <sub>2</sub> /BF <sub>3</sub>
6	TMSCN, BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub> , 4Å MS	-	0	-	Pas de produit formé
7	TMSCN, BF <sub>3</sub> •DMF	-	0	-	Dégradation
8	TMSCN (2.3 eq.)	-	0	-	Pas de produit formé
9	TMSCN, BCl <sub>3</sub> (hexane)	CF	38	16/1	H
10	TMSCN, BBr <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	CF	56	16/1	H
11	TMSCN, BCl <sub>3</sub> (cat.)	-	0	-	Pas de produit formé
12	TMSCN, NMP, AlCl <sub>3</sub> (cat.)	-	0	-	Pas de produit formé
13	TMSCN, Me <sub>2</sub> AlCl	Eau; CF	86	6/1	H

<sup>a</sup> Traitements effectués dans l'ordre chronologique. CF: Chromatographie Flash, AIB: Alumine basique type Brockmann II.

Un des résultats surprenant de ce tableau est de voir que le complexe résiste à un traitement aux peroxydes qui pourtant est standardisé dans la chimie du bore (entrées 4-5). À partir de ces résultats, des modifications concernant les conditions de la réaction ont été investiguées. Comme l'eau favorise la formation du produit oxazine issu du réarrangement de Aubé, du tamis

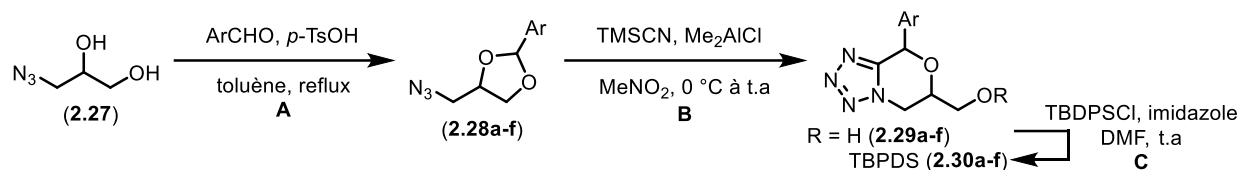
moléculaire a directement été mis dans le milieu réactionnel. Cela a eu pour effet de perturber toute la réaction ne fournissant aucun produit désiré (entrée 6). Le complexe  $\text{BF}_3 \cdot \text{DMF}$ , connu pour initier des réactions de glycosidation, a été testé mais seule de la dégradation a été obtenue (entrée 7).<sup>155</sup> Aucune réaction n'a eu lieu lorsqu'aucun autre acide de Lewis que le TMSCN n'ait été ajouté dans le milieu (entrée 8). Les autres trihalogénures de bore ont fourni une très bonne stéréosélectivité proche de celle des conditions initiales, même si le mélange est biphasique dans ce cas (entrées 9-10). L'acidité relative des catalyseurs de type  $\text{BX}_3$  est proportionnelle à la période de l'halogène X, c'est-à-dire que  $\text{BBr}_3$  est plus acide que  $\text{BCl}_3$  lui-même plus acide que  $\text{BF}_3$ .<sup>156</sup> Les rendements de la réaction devraient alors suivre une tendance au moins similaire mais les résultats expérimentaux indiquent tout le contraire. De plus, l'utilisation de ces acides de Lewis n'est pas optimale du fait de leur grande réactivité. Néanmoins, le complexe de bore est facilement brisé dans ces cas et aucune purification autre que la chromatographie sur silice n'est nécessaire. L'utilisation de  $\text{BCl}_3$  en quantité catalytique n'a cependant pas fourni de produit (entrée 11), même commentaire pour l'organocatalyseur du Pr. Kappe discuté au chapitre 1 (entrée 12).<sup>71</sup> Après toutes ces tentatives plus ou moins infructueuses, le deuxième catalyseur le plus performant a été testé ( $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ). À cet instant, les meilleurs rendements sur plusieurs substrats avaient été obtenus grâce à ce dernier, au détriment de la diastéréosélectivité (entrée 13). Cet acide de Lewis fournissait de bons rendements et simplifiait grandement le traitement du brut réactionnel par rapport au  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Ces avantages contrebalançaient la légère baisse de rendement ainsi que la moins bonne diastéréosélectivité. La plupart des tétrazoles oxabicycliques synthétisés pendant cette thèse ont été obtenus grâce à ce catalyseur. Par ailleurs, le TMSCN et le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ont été distillés sans amélioration notable du rendement. Il s'est avéré que la décomplexation du boronate sur alumine basique était effective lorsque celle-ci provenait d'un lot frais.

### 2.3.2 Synthèse d'une série de composés

Même si les problèmes avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  persistaient, l'objectif principal du projet à ce moment donné était l'étape de la réduction des tétrazoles oxabicycliques en morpholines. Par conséquent, une série de composés a été synthétisée à partir du 3-azidopropane-1,2-diol **2.27**, précurseur commun de chaque produit final. Ce composé peut être facilement obtenu par  $\text{S}_\text{N}2$  sur le composé

chloré correspondant avec un excès d'azoture de sodium dans l'eau à reflux. La réaction peut se faire sur grande échelle (20 g) avec un rendement de 90%. Les deux énantiomères du 3-chloropropane-1,2-diol sont également disponibles commercialement et permettent donc un accès direct à des morpholines énantiorenrichies. L'étape suivante est la formation des acétals **2.28a-f** et se fait dans les conditions usuelles de condensation par catalyse acide. Les acétals sont ensuite soumis à la réaction de cyclisation. Dans le cas des aldéhydes, les diastéréoisomères ne sont pas séparables à ce stade à l'exception du dérivé 3-chlorophényle **2.29c**. Après protection du groupement OH par un groupement TBDPS, la différence de polarité entre les diastéréoisomères est importante et leur séparation facile. L'isolement de chaque diastéréoisomères **2.30a-f** a par ailleurs confirmé le ratio observé au préalable par RMN des composés non protégés. Les tétrazoles oxabicycliques obtenus à partir d'aldéhydes sont répertoriés dans le Tableau 7. Les ratios diastéréomériques obtenus lors de l'étape **B** sont difficilement explicables. En effet, ils ne suivent aucune tendance particulière que ce soit du point de vue de l'encombrement stérique (entrées 2 et 6) ou du facteur électronique (entrées 2-5). Il est probable qu'une combinaison des effets stéréoelectroniques ait une influence sur l'étape limitante de la cinétique lors de la cyclisation. Dans le but de s'assurer de la reproductibilité de la méthode, toutes les réactions de cyclisation ont été répétées au moins une fois et les résultats obtenus convergent tous vers ceux du Tableau 7.

**Tableau 7.** Synthèse des tétrazoles oxabicycliques dérivés d'aldéhydes

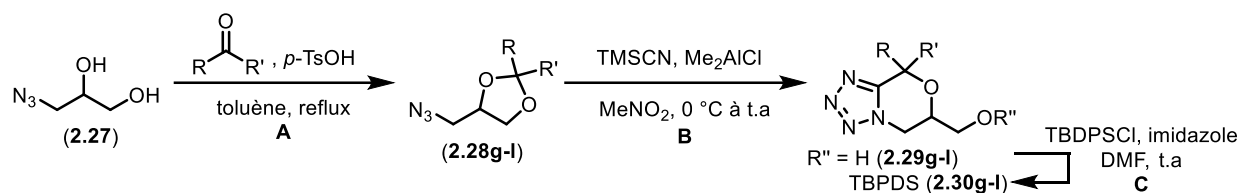


Entrée	Aldéhyde	B <sup>a</sup>			C
		A	B <sup>a</sup>	d.r cis/trans	
		Rdt (%)	Rdt (%)		Rdt (%)
1 (a)	PhCHO	85	86	6/1	79 (cis) 14 (trans)
2 (b)	2-Cl-PhCHO	92	56	9/1	78 (cis) 18 (cis + trans)
3 (c)	3-Cl-PhCHO	78	71	4/1 <sup>b</sup>	94 (cis)
4 (d)	4-Cl-PhCHO	71	68	>19/1	quant. (cis)
5 (e)	3-MeO-PhCHO	82	94	4/1	66 (cis) 18 (trans)
6 (f)	2-naphtylCHO	99	68	5/1	73 (cis) 17 (trans)

<sup>a</sup> Rendement global, ratios mesurés par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> Produits isolés.

La même méthode a été appliquée aux cétones et a permis l'obtention des composés présentés dans le Tableau 8. Les cétones cycliques conduisent à des motifs spiro intéressants en chimie médicinale car ils occupent les trois dimensions de l'espace. Les composés **2.30h-j** ont été synthétisés à partir de l'azidoglycérol **2.27** énantio pur. Le BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> avait pu être utilisé et les rendements ont été bien meilleurs dans le cas de la cyclopentanone et de la cyclohexanone (entrées 2 et 3). La présence d'une fonctionnalité basique au sens de Lewis est en revanche préjudiciable à la réaction, et le rendement avec BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> n'est guère meilleur (entrée 4). Le cas de la 4-méthylcyclohexanone est intéressant du fait qu'elle soit prochirale. Deux diastéréoisomères de **2.29k** ont pu donc être observés en RMN. Les composés ont par la suite pu être séparés après protection du groupement hydroxyle. L'apparition de deux produits différents provient de la stéréochimie relative entre le méthyle et l'oxygène de la morpholine.

**Tableau 8.** Synthèse des tétrazoles oxabicycliques dérivés de cétones

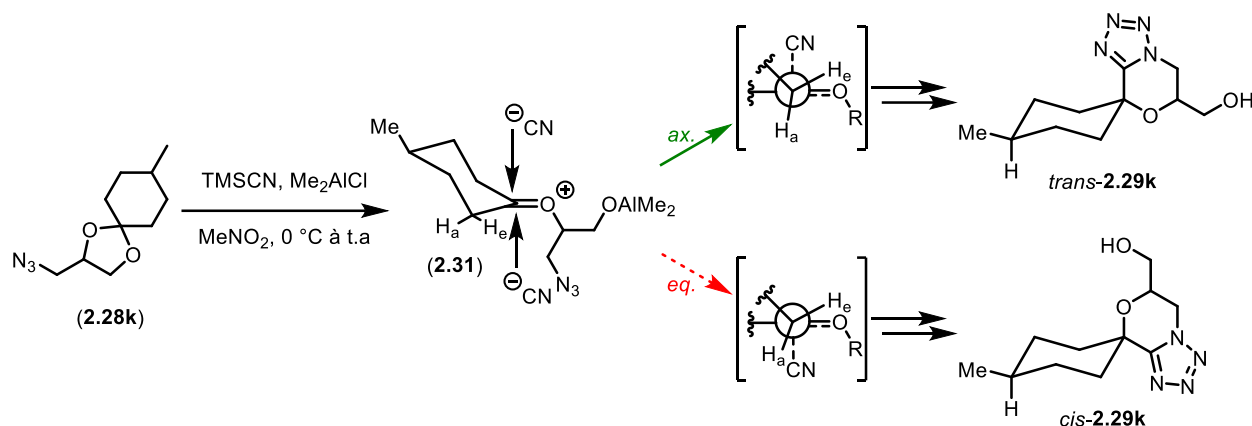


Entrée	Cétone	A Rdt (%)	B Rdt (%)	C Rdt (%)
1 (g)	Acétone	67	53	Quant.
2 (h)	Cyclopentanone	89	65 / 90 <sup>a</sup>	86
3 (i)	Cyclohexanone	84	38 / 85 <sup>a</sup>	95
4 (j)	Tétrahydropyranone	87	19 / 25 <sup>a</sup>	Quant.
5 (k)	4-méthylcyclohexanone	79	36 <sup>b</sup>	54 ( <i>trans</i> ) 14 ( <i>cis</i> )
6 (l)	Acétophénone	97	29 ( <i>cis</i> ) 13 ( <i>trans</i> )	93 ( <i>cis</i> )

<sup>a</sup> Rendements obtenus avec BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Ratio mesuré par RMN <sup>1</sup>H: *d.r cis/trans* : 1/4.

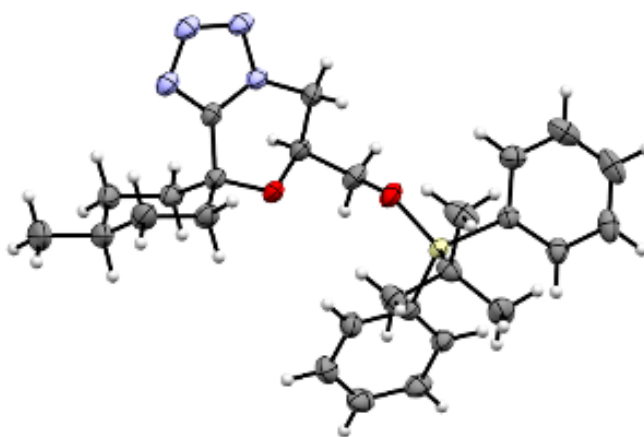
Après ouverture de l'acétal, l'oxonium **2.31** ainsi formé peut être attaqué par l'ion cyanure soit en position axiale, soit en position équatoriale en maintenant le méthyle en position équatoriale (Figure 63). La face préférentielle d'attaque des cétones cycliques substituées a longtemps été étudiée notamment lors de leur réduction en alcool par des hydrures.<sup>157</sup> D'une manière générale, les hydrures faiblement encombrés favorisent l'attaque axiale alors que ceux encombrés favorisent l'attaque équatoriale à cause des interactions 1,3-diaxiales défavorables.<sup>158,159</sup> En extrapolant les études à la fois théoriques et expérimentales, un mécanisme expliquant le résultat obtenu peut être proposé. Un des modèles le plus souvent admis par les pairs est celui de Felkin-Anh qui postule que l'attaque axiale est favorisée du fait que les contraintes de torsion dans l'état de transition sont plus faibles que celles engendrées par une attaque équatoriale.<sup>160</sup> Ceci est facilement visible lorsque les représentations de Newman dans l'axe C6-C1 sont dessinées. Bien sûr, dans les deux cas, l'angle d'attaque de Bürgi-Dunitz d'environ 107° doit être respecté et contribue particulièrement à l'apparition de la torsion du cycle. Il est donc peu surprenant de voir

que le produit *trans*-**2.29k** issu de l'attaque axiale de l'ion cyanure soit majoritaire. La diastéréosélectivité est cependant relativement faible avec un ratio de 1/4.



**Figure 63.** Modèle d'attaque expliquant la diastéréosélectivité de **2.29k**

La structure du composé majoritaire *trans* a pu être prouvée grâce à la diffraction des rayons X d'un monocristal de l'alcool protégé **2.30k** montrant l'agencement de l'oxygène en position équatoriale et du tétrazole en position axiale (Figure 64).



**Figure 64.** Structure cristallographique de **2.30k**

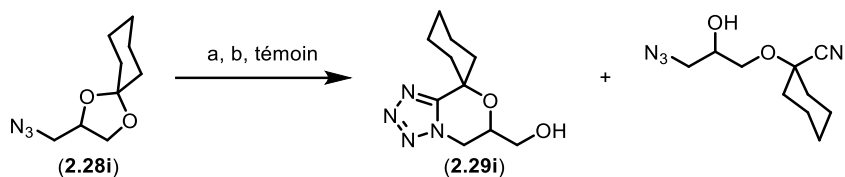
Enfin, l'acétophénone a fourni le tétrazole oxabicyclique **2.29l** avec un rendement modeste de 42% et un faible *d.r* de 2/1 en faveur du composé *cis*. Les diastéréoisomères ont pu être séparés au stade d'alcool libre. Lors de cette réaction, 45% de l'éther de cyanohydrine ont été récupérés, constat récurrent dans la série des cétones.



### 2.3.3 Substrats à problème

Le succès de la réaction avec les cétones cycliques est intrigant car à l'exception de l'acétone et l'acétophénone, toutes les autres cétones acycliques n'ont pas donné le produit désiré. En effet, la réaction s'arrête à la formation de l'éther de cyanohydrine, laquelle a été identifiée grâce à la bande caractéristique en IR à  $2100\text{ cm}^{-1}$  de l'azoture ou encore par RMN  $^{13}\text{C}$  dû à la présence du nitrile ( $\delta^{\text{CN}}_{\text{CDCl}_3} \approx 115\text{-}120\text{ ppm}$ ). Les éthers de cyanohydrine obtenus sont ceux issus de l'oxocarbénium distal **2.7** et ne conduisent pas à la réaction de cyclisation (Figure 53). Ce constat implique que l'équilibre général de la réaction est perturbé et empêche la formation des éthers de cyanohydrine réactifs conduisant aux tétrazoles oxabicycliques. En prenant la cyclohexanone comme substrat témoin, la réversibilité des cyanohydrines a été étudiée en changeant les conditions réactionnelles initiales (Tableau 9). Ainsi, chauffer le milieu à  $60\text{ }^\circ\text{C}$  a permis une amélioration sensible du rendement mais a surtout diminué l'isolement de l'éther de cyanohydrine non réactif. En ajoutant une source de cyanure supplémentaire, aucune formation de tétrazole n'a été observée. La présence de  $^-\text{CN}$  dans le milieu empêche probablement la réversibilité des cyanohydrines selon le principe de Le Châtelier.

**Tableau 9.** Réversibilité des éthers de cyanohydrine

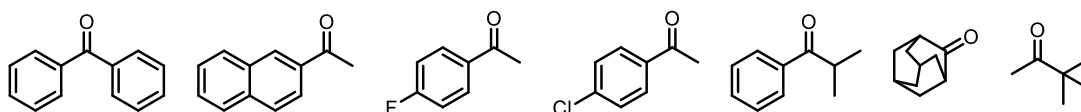


Entrée	Conditions	Résultat
a	TMSCN, $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , $\text{MeNO}_2$ , $0\text{ }^\circ\text{C}$ à $60\text{ }^\circ\text{C}$	Cyanohydrine: 37% Produit <b>2.29i</b> : 45%
b	TMSCN, $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , $\text{MeNO}_2$ , $0\text{ }^\circ\text{C}$ à t.a + 1 eq. $\text{CuCN}$	Cyanohydrine seulement
témoin	TMSCN, $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , $\text{MeNO}_2$ , $0\text{ }^\circ\text{C}$ à t.a	Cyanohydrine: 61% Produit <b>2.29i</b> : 38%

Ces observations portent à penser que, dans le cas des cétones et à l'inverse des aldéhydes, les éthers de cyanohydrines distaux (non réactifs) sont cinétiquement favorisés. Cette

régiosélectivité de l'ouverture de l'acétal serait davantage prépondérante dans le cas des cétones acycliques. Il est très difficile d'expliquer pourquoi de tels résultats ont été obtenus, la seule explication possible et raisonnable serait que la cycloaddition [3+2] subséquente soit inhibée par des tensions 1,3-diaxiales trop importantes dans l'état de transition de la Figure 54. La force motrice de formation des éthers de cyanohydrine de type **2.11/2.12** n'est donc plus présente ce qui pourrait justifier l'isolement des autres régioisomères de cyanohydrines.

Les substrats présentés à la Figure 65 ont tous conduit à la formation des éthers de cyanohydrine sans exception. Dans le cas de la benzophénone, augmenter la température du milieu s'est avéré inefficace. L'augmentation de la température n'a pas été essayée sur les autres cétones car quand bien même la réaction avait amélioré le rendement avec la cyclohexanone, l'avantage de cette cyclisation réside justement dans le fait qu'elle se produise à température ambiante. Augmenter la température reviendrait donc à utiliser les conditions classiques de formation de tétrazoles.



**Figure 65.** Substrats conduisant aux éthers de cyanohydrine

## 2.4 Optimisation de la réduction des tétrazoles

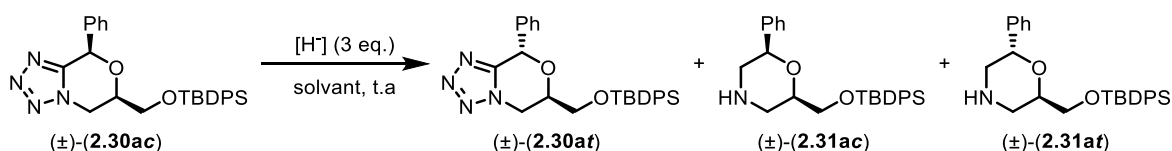
Après avoir synthétisé une série de tétrazoles oxabicycliques, la dernière étape du projet consistait à les réduire en morpholines. À ce stade, trois sources d'hydrures avaient été utilisées au préalable:  $\text{LiAlH}_4$  dans la réaction originale du Pr. LaForge; Red-Al<sup>®</sup> par Hénin et Gardent; Super-Hydride<sup>®</sup> ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ) par Benoît Deschênes-Simard. La première étape a donc consisté à utiliser les différentes sources d'hydrures pour déterminer celle qui donne les meilleurs résultats.

### 2.4.1 Sources d'hydrures

Le phényle tétrazole **2.30ac** ayant pour configuration *cis* a été utilisé comme substrat model dans l'optimisation des conditions réactionnelles (Tableau 10). En essayant de garder le solvant constant, la réduction a d'abord été essayée à température ambiante avec 3 équivalents d'hydrures qui sont le minimum requis selon le Pr. LaForge.<sup>149</sup> Malheureusement, en utilisant

LiAlH<sub>4</sub> dans le THF, la morpholine n'a pas été obtenue mais le tétrazole de départ a partiellement été épimérisé en composé *trans* **2.30at** et une partie du groupement TBDPS a également été clivée pour donner l'alcool libre. Le Super-Hydride® a permis l'obtention des morpholines **2.31** avec un très bon rendement mais avec épimérisation. À la vue de ces résultats, il semble donc que le Super-Hydride® soit suffisamment basique pour déprotoner le proton benzylique et ainsi induire l'épimérisation de **2.30ac**. En effet, comme tout nucléophile, il est possible que les hydrures jouent le rôle de base dans les conditions employées, d'autant qu'il s'agit d'hydrures "anioniques" dans les deux cas. Des hydrures "neutres" pouvant agir comme acides de Lewis tels que le 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane) ou le DIBAL-H ((*i*-Pr)<sub>2</sub>AlH) ont par la suite été testés. Dans ce cas, aucune réaction ou épimérisation du tétrazole de départ n'a été observée.

**Tableau 10.** Criblage des différentes sources d'hydrure



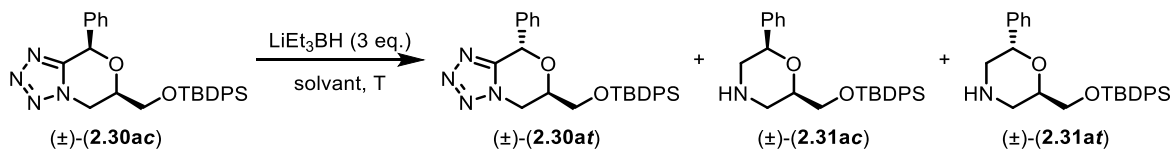
Entrée	Source d'hydrure	Solvant	Résultat
1	LiAlH <sub>4</sub>	THF	Épimérisation, désilylation
2	Super-Hydride®	THF	71%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/11
3	9-BBN	THF	Pas de réaction
4	DIBAL-H	Et <sub>2</sub> O	Pas de réaction
5	CeCl <sub>3</sub> , NaBH <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH : 2/1	Pas de réaction

Ces réactifs ont été essayés dans l'espoir d'être activés par l'azote N4 du tétrazole, basique au sens de Lewis, pour ainsi avoir une livraison interne de l'hydrure sur le cycle en favorisant la nucléophilie plutôt que la basicité de l'hydrure. Dans la même idée, les conditions de Luche (CeCl<sub>3</sub>/NaBH<sub>4</sub>) ont également été utilisées sans succès. Il est clair que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le Super-Hydride®. Cette source d'hydrures a donc été conservée pour la suite de l'optimisation.

## 2.4.2 Température

Les expériences menées à basse température n'ont pas fourni de morpholines (Tableau 11). L'éther et le THF ont été utilisés afin de s'assurer que la température était le facteur prépondérant dans l'échec de la réaction. Alors qu'aucune réaction n'est observée en gardant le milieu à 0 °C (entrées 1 et 4), l'épimérisation du tétrazole de départ est effective lorsque le mélange réactionnel est agité à 5 °C pendant 12h dans le THF (entrée 2). Dans l'éther, l'épimérisation est observée en 30 min à température ambiante mais la morpholine *trans* est obtenue en plus faible quantité (entrée 5). Quand bien même la diastéréosélectivité est moins bonne dans l'éther que dans le THF, le rendement global obtenu est meilleur. Pour s'assurer qu'aucun équilibre thermodynamique n'était présent, la réaction dorénavant conduite dans l'éther a été chauffée à 45 °C dans un tube scellé (entrée 6). À cette température, le ratio diastéromérique est exactement le même que celui obtenu à température ambiante.

**Tableau 11.** Effets de la température sur la réaction



Entrée	Température	Solvant	Observations
1	0 °C	THF	Pas de réaction
2	5 °C	THF	Épimérisation, pas de conversion
3	t.a	THF	71%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/11
4	0 °C	Et <sub>2</sub> O	Pas de réaction
5	t.a	Et <sub>2</sub> O	87%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/5
6	45 °C	Et <sub>2</sub> O	59%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/5

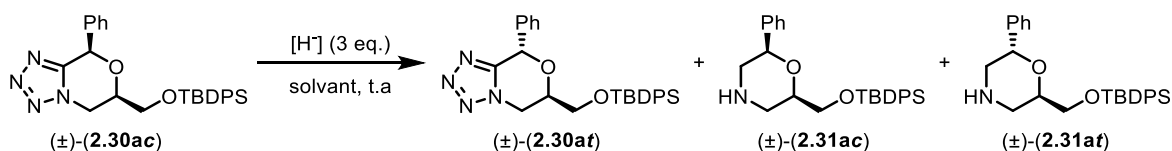
Ce résultat implique qu'une fois la morpholine formée, aucune épimérisation n'a lieu entre **2.31ac** et **2.31at**, et que ces deux composés ne sont pas en équilibre par un quelconque mécanisme. Ces expériences indiquent donc que l'épimérisation intervient avant même la conversion du tétrazole

en morpholine. Également, la réduction du cycle requiert une température proche de la température ambiante pour pouvoir se faire.

### 2.4.3 Solvant

La réaction fonctionnait très bien dans les solvants éthers et du fait de la nature ionique du Super-Hydride<sup>®</sup>, les solvants non-coordinants semblaient voués à l'échec. Néanmoins, le dichlorométhane ainsi que le benzène ont été testés (Tableau 12). Dans le dichlorométhane, aucune conversion du tétrazole de départ en morpholine n'a été observée, mais le composé **2.30ac** s'est épimérisé en **2.30at** à hauteur de 20%. Enfin, LiAlH<sub>4</sub> a été utilisé dans le test avec le benzène car il s'agit d'un agent réducteur qui peut être ajouté à l'état solide contrairement au Super-Hydride<sup>®</sup> qui vient en solution dans le THF. Sans grande surprise, aucune réaction n'a été observée. Les autres solvants polaires couramment utilisés ne seraient pas compatibles avec la réaction puisqu'ils réagiraient avec le Super-Hydride<sup>®</sup> (acétone, DMF, DMSO, acétonitrile).

**Tableau 12.** Effets du solvant sur la réaction



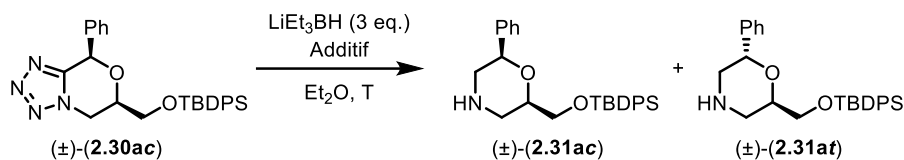
Entrée	Source d'hydrure	Solvant	Observations
1	Super-Hydride <sup>®</sup>	THF	71%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/11
2	Super-Hydride <sup>®</sup>	Et <sub>2</sub> O	87%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/5
3	Super-Hydride <sup>®</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Épimérisation, pas de conversion
4	LiAlH <sub>4</sub>	Benzène	Pas de réaction

### 2.4.4 Additifs

Le but premier d'utiliser des additifs était de limiter voire d'empêcher l'épimérisation de se produire (Tableau 13). En suivant le même principe que celui des sources d'hydrures neutres, un acide de Lewis a été ajouté afin d'exalter l'électrophilie du carbone C5 du tétrazole par chélation avec l'azote N4. Avec BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, une légère diminution de la morpholine *trans* a effectivement été

observée, 1/3 contre 1/5 dans les conditions standards, tout en conservant le rendement (entrée 1). En ajoutant un second équivalent d'additif, une chute drastique du rendement a été observée sans amélioration de la diastéréosélectivité (entrée 2). Ceci amène à penser que l'espèce réactive proviendrait d'une réaction d'échange entre le Super-Hydrure® et le trifluorure de bore pour donner  $\text{LiBF}_3\text{H}$  comme agent réducteur. Un abaissement de la température à  $5^\circ\text{C}$  n'a pas amélioré l'issue de la réaction, mais l'ajout de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  a néanmoins permis à la réaction de se faire à cette température, alors que la réduction en morpholine n'avait pas été observée sans additif (entrée 3). À  $-78^\circ\text{C}$ , le  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  n'a permis que très peu la réduction du cycle en morpholine, la majorité des tétrazoles oxabicycliques **2.30a** ayant été récupérée.

**Tableau 13.** Étude des additifs sur la réaction



Entrée	Additif	Température	Observations
1	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1 eq.)	t.a	85%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/3
2	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 eq.)	t.a	39%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/3
3	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1 eq.)	$5^\circ\text{C}$	85%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/3
4	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1 eq.)	$-78^\circ\text{C}$	<i>d.r cis/trans</i> : 1/3, conversion non totale
5	$\text{LaCl}_3$ (1 eq.)	t.a	54%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/5
6	$\text{NaH}$ (1 eq.)	t.a	79%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/14
7	$\text{H}_2\text{O}$ (1 eq.)	t.a	76%, <i>d.r cis/trans</i> : 1/3

Enfin, deux expériences de contrôle ont été mises en place. Comme l'hypothèse initiale de l'épimérisation était la formation partielle d'un carbanion benzylique conduisant à la perte de l'information stéréochimique, l'hydrure de sodium a été employé pour provoquer la formation complète dudit carbanion et ainsi pousser l'épimérisation vers le composé *trans*. Si le résultat escompté a effectivement été obtenu avec le phényle (entrée 6), les observations faites avec les 3-chlorophényle **2.30c** et 4-chlorophényle **2.30d** sont différentes: le ratio de la morpholine *trans*

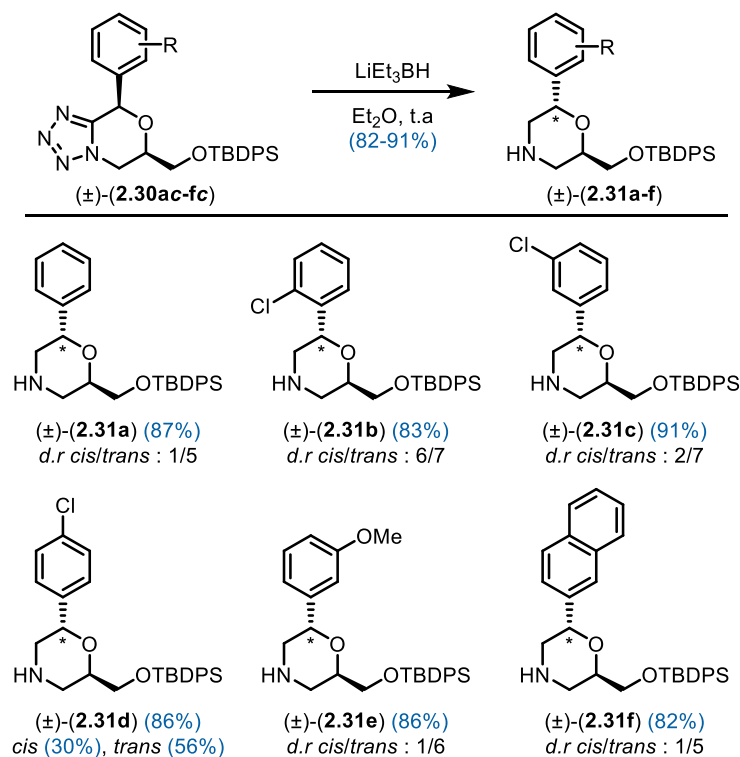
**2.31ct** est inférieur avec NaH, alors que le ratio des morpholines **2.31d** reste inchangé. Enfin, pour évincer tout doute sur l'influence de la présence d'eau dans le milieu, un équivalent a été ajouté sans gros impact sur le rendement ou la stéréosélectivité (entrée 7).

Grâce à tous ces résultats, les conditions optimales ont pu être établies et utilisées dans la synthèse des morpholines **2.31a-l**. Les paramètres retenus sont les suivants: 3 équivalents de Super-Hydride® (1M, THF) dans l'éther à température ambiante. Dans ces conditions, la majorité des tétrazoles oxabicycliques **2.30a-l** ont pu être complètement réduits en 6h de réaction. L'augmentation du nombre d'équivalents de Super-Hydride® ne permet pas une amélioration significative du rendement. À l'inverse, la conversion totale n'a pas pu être obtenue lorsque moins de 3 équivalents d'hydrures ont été utilisés.

## 2.5 Synthèse des morpholines

### 2.5.1 Morpholines 2,6-disubstituées à partir d'acétals

Même s'il y avait épimérisation des tétrazoles oxabicycliques *cis* en morpholines *trans*, il a été jugé bon de réduire tous les substrats issus d'acétals afin de pouvoir comparer le rendement et le ratio diastéréomérique obtenus dans chaque cas. Les résultats sont présentés à la Figure 66. Les propriétés électroniques du cycle aromatique ne semblent avoir que peu d'effet sur le rendement puisqu'il est excellent et relativement constant, compris dans une fourchette de 82-91%. Ce constat ne peut cependant être fait pour ce qui a trait au ratio diastéréomérique. Malheureusement, les diastéréoisomères ne sont pas séparables par chromatographie flash, à l'exception de la morpholine **2.31d** pour laquelle il s'agit d'un ratio isolé. Les diastéréoisomères ont pu être confirmés par RMN 2D en irradiant le proton benzylique. Dans le cas du diastéréoisomère *cis* **2.31dc**, un effet nOe clair avec le proton du carbone C2 a pu être observé. Les autres morpholines ont pu être déduites par analogie, le déplacement chimique des deux protons caractéristiques étant proche de ceux de **2.31d**. Alors que la plupart des composés semblent converger vers un ratio d'environ 1/6 en faveur de la morpholine *trans*, les aromatiques chlorés en position 2 et 4 (**2.30bc** et **2.30dc**) fournissent davantage de la morpholine *cis*, rendant la diastéréosélectivité presque nulle.



**Figure 66.** Synthèse de morpholines 2,6-disubstituées<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ratios RMN.

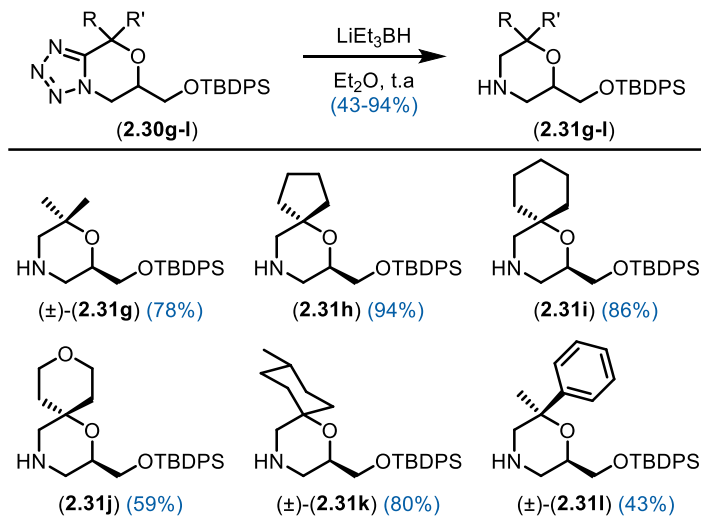
À noter que la réduction directe du tétrazole oxabicyclique **2.29a** non protégé a également fourni le composé **2.31a-OH** avec 86% de rendement et un *d.r. cis/trans* : 2/3. Une explication de ces résultats sera donnée à la section 2.7.

### 2.5.2 Morpholines 2,2',6-trisubstituées à partir de cétales

Les tétrazoles oxabicycliques issus de cétales ont également pu être réduits en morpholines correspondantes dans les mêmes conditions que celles utilisées au préalable avec les acétales. Malgré un encombrement stérique plus important, les rendements obtenus sont comparables à ceux des acétales sans avoir à forcer les conditions réactionnelles (Figure 67). L'absence de proton benzylique a permis la synthèse de morpholines énantiomériques telles que **2.31h-j**. En fait, la synthèse de ces composés a également démontré que la position benzylique était bel et bien le site où l'épimérisation se produisait grâce à l'analyse par chromatographie en phase super-critique (SFC) avec une colonne chirale. Le racémique de la morpholine **2.31h** a donc été synthétisé afin d'avoir la référence des deux énantiomères. La même analyse faite sur le composé

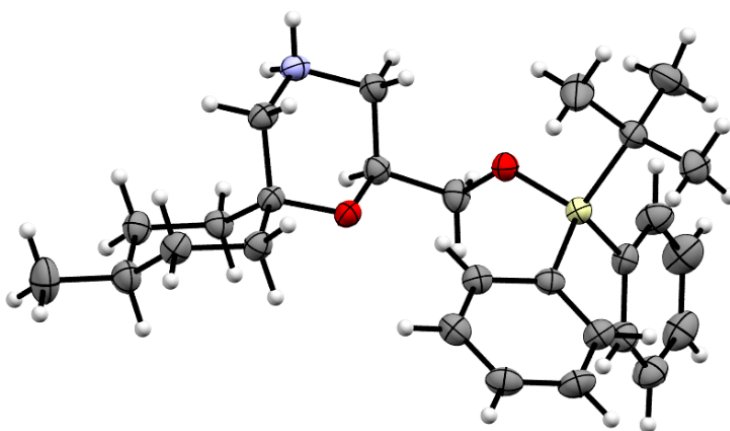


**2.31h** énantiomériquement enrichi a révélé la présence d'un unique énantiomère. L'absence de l'autre énantiomère prouve donc qu'aucune épimérisation n'a lieu lorsqu'il n'y a pas d'hydrogène en position benzylique sur la molécule.



**Figure 67.** Synthèse de morpholines 2,2',6-trisubstituées

Par ailleurs, le sel hydrochlorure de **2.31k** a pu être formé par traitement de la morpholine libre avec HCl dans le 1,4-dioxane. Le dioxane a ensuite été évaporé et le résidu soumis à une cristallisation lente par diffusion entre l'éthanol et l'hexane. Ceci a permis la formation de cristaux conduisant à l'obtention d'un cliché par diffraction des rayons X (Figure 68 - l'anion Cl<sup>-</sup> a été omis).



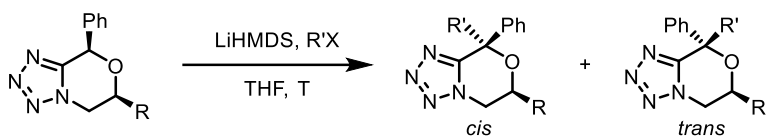
**Figure 68.** Structure cristallographique de **2.31k**•HCl

L'épimérisation n'était pas un problème en soi, mais le fait qu'elle ne soit ni contrôlée, ni comprise, a limité l'intérêt d'utiliser les aldéhydes comme précurseurs de morpholines 2,6-disubstituées. L'acidité du proton benzylique avait déjà été exploitée auparavant dans des réactions d'alkylation.<sup>161</sup> En effectuant cette étape supplémentaire, le problème d'épimérisation n'était plus et les morpholines obtenues semblaient plus intéressantes de par leur nature plus complexe.

## **2.6 Alkylation des tétrazoles oxabicycliques et réduction en morpholines 2,2',6-trisubstituées**

### **2.6.1 Alkylation des tétrazoles oxabicycliques**

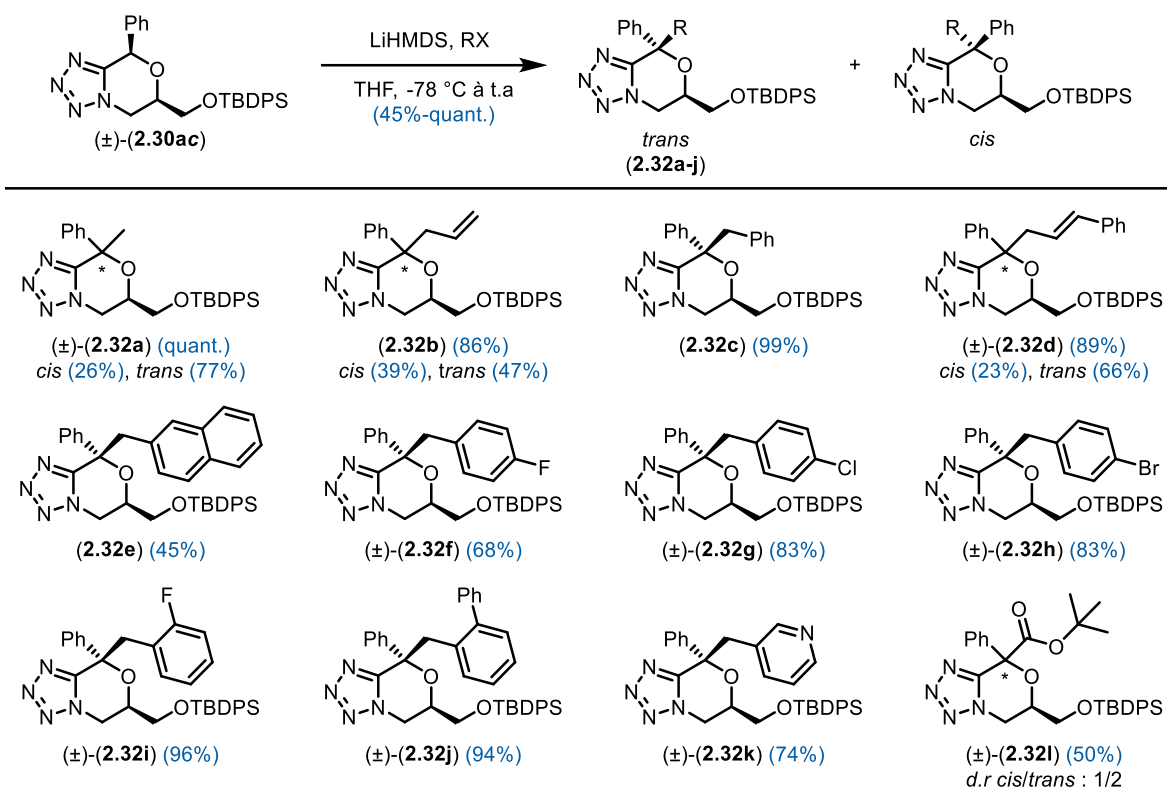
Les tétrazoles oxabicycliques peuvent être facilement alkylés par déprotonation de l'hydrogène benzylique avec une base forte comme LiHMDS (hexaméthylidisilazane de lithium) ou NaH.<sup>161</sup> La nature doublement benzylique ainsi que la présence d'un oxygène géminale rend cet hydrogène relativement acide du fait de la stabilité du carbanion correspondant. L'appauvrissement électronique à cette position peut être déduite par RMN <sup>1</sup>H où le déplacement chimique du proton se situe généralement dans la zone 6.4-5.9 ppm et est donc très déblindé. Même s'il n'existe pas de corrélation stricte entre l'acidité d'un proton et son déplacement chimique en RMN, il est souvent admis qu'un proton aliphatique sera d'autant plus acide que son champ est bas. Les travaux préalables de Benoît Deschênes-Simard ont indiqué l'addition préférentielle *syn* de l'électrophile vis-à-vis de la chaîne latérale hydroxyméthyle (Tableau 14). La nomenclature *cis/trans* utilisée dans ce chapitre fera référence au groupement phényle déjà présent initialement.

**Tableau 14.** C-alkylation des tétrazoles oxabicycliques<sup>161</sup>

Entrée	R	R'X	T (°C)	Rdt (%) <sup>a</sup>	d.r cis/trans <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> OTBDPS	BnBr	-78	87	4/96
2	Me	BnBr	-78	94	5/95
3	CH <sub>2</sub> OTBDPS	allyl-I	-100	94	25/75
4	CH <sub>2</sub> OTBDPS	MeI	-100	95	27/63

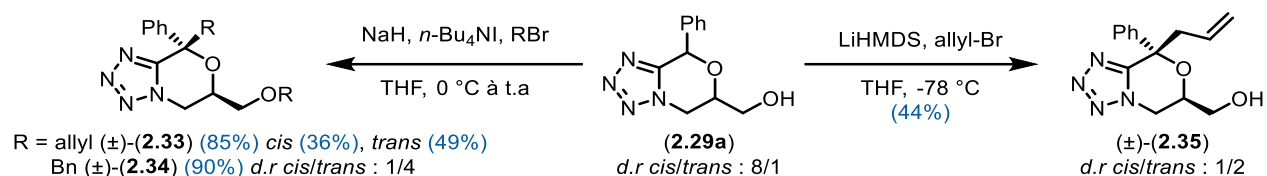
<sup>a</sup> Rendements isolés. <sup>b</sup> Ratios HPLC.

Les résultats préliminaires montrent que la diastéréosélectivité de l'alkylation dépend de l'encombrement stérique de l'électrophile et non de celui du groupement R, ni de la température. La particularité de la réaction est d'introduire l'électrophile avant d'ajouter la base. En effet, si LiHMDS est ajouté en premier pour former le carbanion, aucun produit désiré n'est obtenu. En conservant les conditions réactionnelles établies et publiées auparavant, une série de composés a pu être synthétisée dans le but d'obtenir les morpholines correspondantes par réduction subséquente. Les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie flash et les rendements affichés dans la Figure 69 sont globaux. Les bromures benzyliques ont donné d'excellentes diastéréosélectivités avec de très bons rendements (**2.32c**, **2.32e-k**). L'addition est bien moins sélective dès lors qu'un autre type d'électrophile est utilisé (**2.32a-b**, **2.32d**, **2.32l**). Trois composés chiraux ont également pu être obtenus par alkylation de **2.30ac** énantio pur (**2.32b-c**, **2.32e**).



**Figure 69.** Alkylation du tétrazole oxabicyclic **2.30ac**

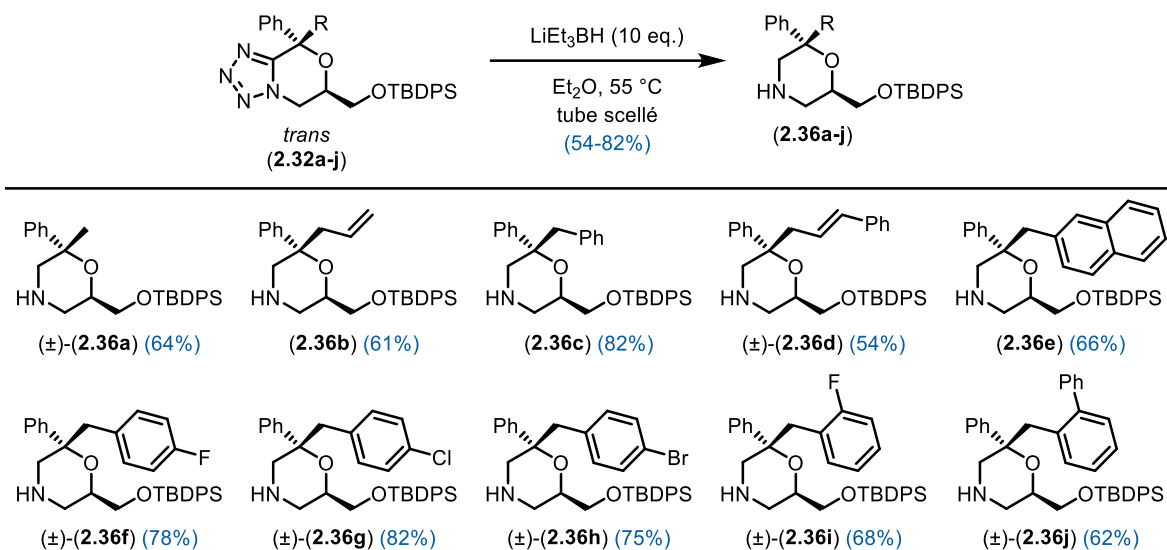
L'alkylation a également été possible lorsque l'hydroxyle n'est pas protégé (Figure 70). La dialkylation a pu être effectuée avec d'excellents rendements en utilisant de plus gros ions, avec NaH en tant que base et un iodure d'alkyle comme électrophile. Les *d.r* ne peuvent pas être comparés avec ceux obtenus précédemment puisque le réactif de départ **2.29a** n'était pas diastéréopur et que les conditions d'alkylation sont de toute façon connues pour être moins diastéréosélectives.<sup>161</sup> Les diastéréoisomères du composé allylé **2.33** sont séparables alors que le ratio indiqué pour le composé benzylé **2.34** a été mesuré par RMN. En utilisant les conditions développées avec LiHMDS, seule la position benzylique a pu être alkylée pour former **2.35** avec cependant un moins bon rendement. La possibilité d'alkyler le composé **2.29a** sélectivement permet de s'affranchir des étapes de protection et de déprotection du groupement hydroxyle et rend donc la synthèse plus concise et moins coûteuse.



**Figure 70.** Alkylation d'un tétrazole oxabicyclique non protégé

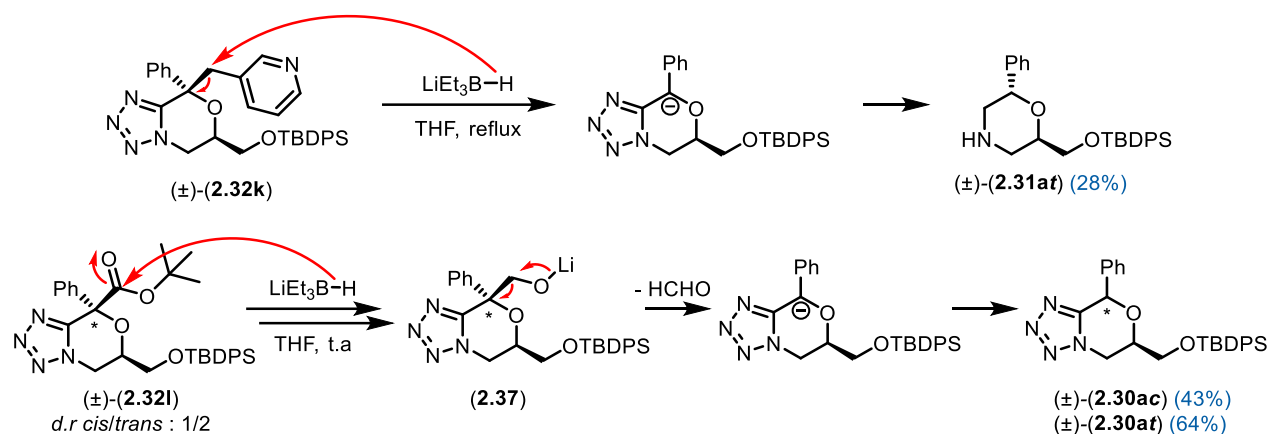
### 2.6.2 Réduction des tétrazoles oxabicycliques trisubstitués

Lorsque les conditions de réduction utilisées auparavant ont été mises en œuvre pour former les morpholines issues des tétrazoles **2.32a-l**, aucune réaction n'a été observée même avec 5 équivalents de Super-Hydride®. L'optimisation des conditions réactionnelles a été faite en définissant le tétrazole **2.32c** comme substrat modèle. L'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  qui s'était avérée efficace sur les substrats disubstitués n'a conduit à aucune conversion ici. Chauffer le milieu dans l'éther à reflux avec 8 équivalents de Super-Hydride® a également été inefficace. En augmentant les équivalents de Super-Hydride® à 15 et en chauffant pendant 3 jours dans un tube scellé, 67% de la morpholine **2.36c** ont pu être récupérés. Le rendement a par la suite été amélioré jusqu'à 82% en diminuant le nombre d'équivalents d'hydrures à 10. À noter que la réaction fournit plus de produit lorsque l'éther est chauffé à 55 °C dans un tube scellé plutôt qu'avec le THF à reflux. Le rendement a en effet connu une baisse d'environ 10% sur les substrats **2.32d-e**. Les conditions de réduction des composés alkylés sont donc plus dures et sont probablement dues à l'encombrement stérique plus important du carbone en  $\alpha$  du site réactif. Une fois les conditions optimisées en main, les tétrazoles *trans*-**2.32a-j** ont pu être réduits en morpholines (Figure 71).



**Figure 71.** Réduction en morpholines des tétrazoles alkylés

Les rendements sont bons ou convenables et sont en moyenne proche des 65%. Les tétrazoles **2.32k-l** n'ont cependant pas pu être réduits en morpholines correspondantes (Figure 72). En effet, dans les conditions utilisées, seule la morpholine déalkylée a été récupérée après purification. Dans le cas du tétrazole **2.32k**, il semblerait que les hydrures attaquent préférentiellement le carbone benzylique de la pyridine qui est plus accessible que le tétrazole, relarguant la 3-picoline et le carbanion en  $\alpha$  du tétrazole. Cette réaction secondaire aurait notamment lieu à cause de la déficience en électrons du cycle pyridine par rapport à un phényle. Dans le cas du tétrazole **2.32l**, les hydrures réduisent d'abord l'ester et forme l'alcoolate de lithium **2.37**. Cet alcoolate agit à la manière d'une rétro-aldol pour former là encore le carbanion usuel et une molécule de formaldéhyde. Comme la réaction a été faite dans le THF à température ambiante, l'énergie nécessaire pour cliver le tétrazole n'a pas été apportée par la chaleur et seuls les tétrazoles oxabicycliques déalkylés **2.30a** ont été récupérés quantitativement. La pureté de ces composés étant faible après purification, un rendement supérieur à 100% a été mesuré. Fait intéressant, le ratio des tétrazoles récupérés se rapproche du ratio des diastéréoisomères du réactif de départ **2.32l**. Dans le cas purement théorique, les rendements isolés des tétrazoles auraient dû être de 66% pour **2.30at** et 33% pour **2.30ac**. Il semblerait alors que dans ces conditions, pas ou très peu d'épimérisation du carbone benzylique n'ait eu lieu malgré la formation d'un carbanion intermédiaire.

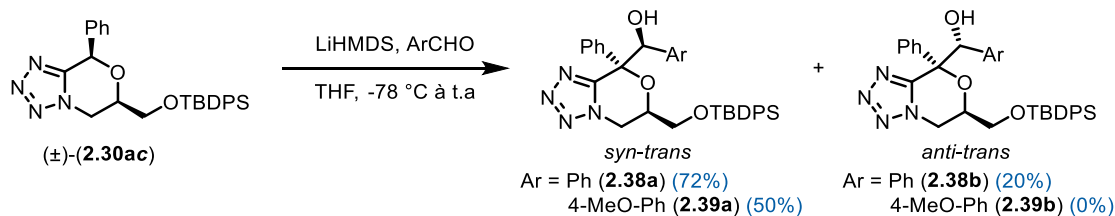


**Figure 72.** Déalkylation des substrats **2.32k-l** en conditions réductrices

Ces réactions secondaires pourraient expliquer en partie les rendements plus faibles obtenus pour les morpholines issues des tétrazoles alkylés. Le constat fait avec le composé **2.32l** s'applique à tous les substrats ayant une fonction réductible conduisant à un intermédiaire alcoolate de type **2.37**. L'addition d'un aldéhyde sur le carbanion forme d'ailleurs un motif semblable à celui-ci.

### 2.6.3 Addition sur les aldéhydes

Pour élargir l'étendue de la réaction d'alkylation, le benzaldéhyde et le *p*-anisaldéhyde ont été utilisés comme électrophiles. À la manière d'une addition de Grignard, les alcools secondaires ont été formés avec la diastéréosélectivité *trans* habituelle (Figure 73).



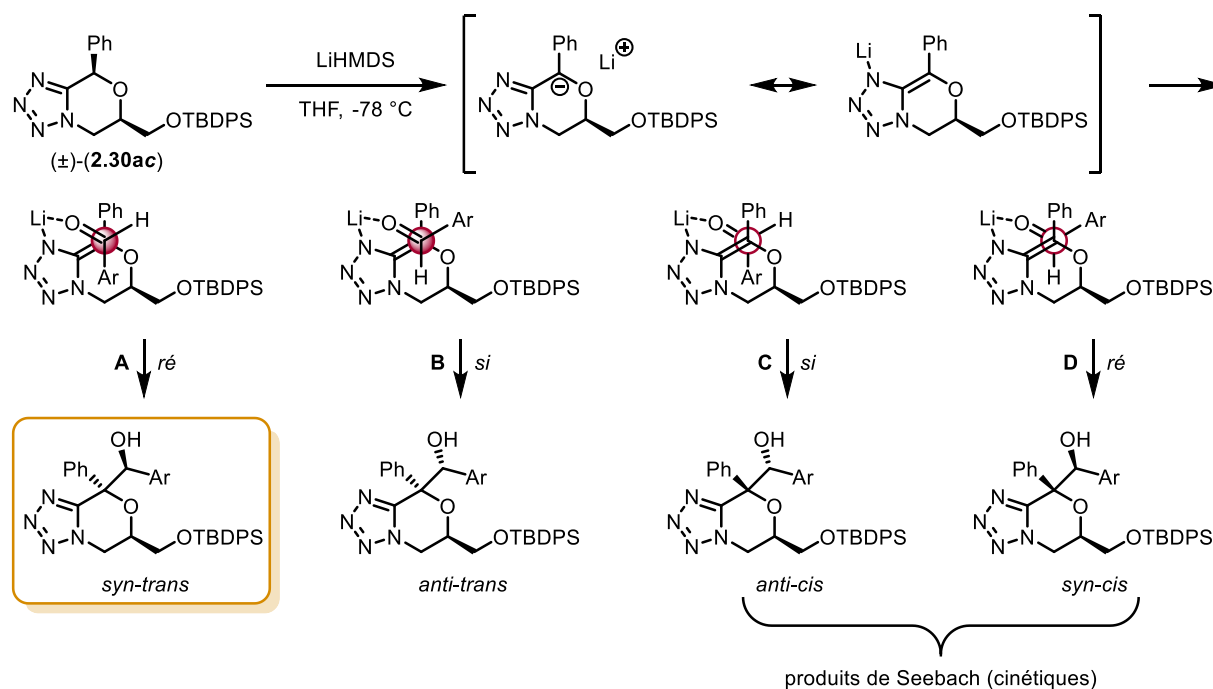
**Figure 73.** Additions de type Grignard du tétrazole oxabicyclic **2.30ac**

L'addition du tétrazole **2.30ac** sur le benzaldéhyde a conduit à l'obtention des deux épimères *syn* et *anti* faisant référence à la position relative de l'alcool par rapport à l'oxygène endocyclique. Le ratio est presque égal à 4/1 en faveur du composé *syn*. Dans le cas du *p*-anisaldéhyde, seul le diastéréoisomère **2.39a** a été isolé avec un rendement plus faible. La présence du groupement électrodonneur en *para* peut justifier la moins bonne réactivité de cet aldéhyde vis-à-vis des

nucléophiles. Pour expliquer l'obtention préférentielle du composé *syn-trans*, un modèle d'attaque de l'aldéhyde peut être suggéré. Néanmoins, la rationalisation des résultats pratiques obtenus fait appel à la forme conjuguée du carbanion sur le tétrazole, donc à une réaction apparentée à l'aldolisation plutôt qu'à l'addition de Grignard. Ainsi, en dessinant la forme mésomère conduisant au tétrazolate de lithium, les 4 approches possibles de l'aldéhyde sont dessinées à la Figure 74. Même si le lithium est une espèce chélatante, la nature endocyclique de la double liaison empêche que l'état de transition soit fermé (type Zimmerman-Traxler) à cause des contraintes géométriques trop importantes le cas échéant. Le modèle d'attaque proposé suit donc celui de Yamamoto.<sup>162</sup> Les états de transition les plus probables sont ceux issus de l'approche synclinale de l'aldéhyde grâce à la coordination de l'oxygène avec l'atome de lithium qui agit comme acide de Lewis faible. Les aldéhydes aromatiques sont en outre connus pour favoriser cette approche avec les allyles stannanes.<sup>163</sup> En plus d'un effet dipôle-dipôle défavorable entre l'oxygène endocyclique et le carbonyle, l'approche antipériplanaire semble également défavorisée dans le THF qui permet une bonne dissociation des charges, rendant la liaison N-Li plus polarisée. L'aldéhyde peut approcher soit par devant (états de transition **A** et **B**), soit par derrière (états de transition **C** et **D**). Intuitivement, l'approche par derrière serait favorisée afin d'éviter la gêne stérique de la chaîne latérale. Il s'agit d'ailleurs des composés obtenus par l'équipe du Pr. Seebach lors de l'alkylation des 1,3-dioxolanones, système d'étude le plus proche trouvé dans la littérature.<sup>164-166</sup> Cependant, comme il a été vu lors de l'alkylation du tétrazole **2.30ac**, avec des électrophiles benzyliques, le diastéréoisomère *trans* est obtenu exclusivement. Même si cette préférence est étrange et difficilement explicable, il est logique de considérer que les dérivés du benzaldéhyde ne dérogent pas à la règle. En comparant les états de transition **A** et **B**, l'attaque du carbanion sur la face *ré* de l'aldéhyde est compromise par la proximité du cycle aromatique avec la molécule (**A**). Cette gêne stérique peut néanmoins être contrebalancée par les interactions orbitales secondaires favorables permettant l'accès au produit majoritaire *syn-trans* **2.38a**. À l'inverse, la face *si* de l'aldéhyde permet une meilleure approche mais est moins favorisée et conduit donc au produit minoritaire *anti-trans* **2.38b** (**B**). La formation de l'alcool *syn* majoritaire est en accord avec ce qui avait été observé sur les 1,3-dioxolanones et provient de

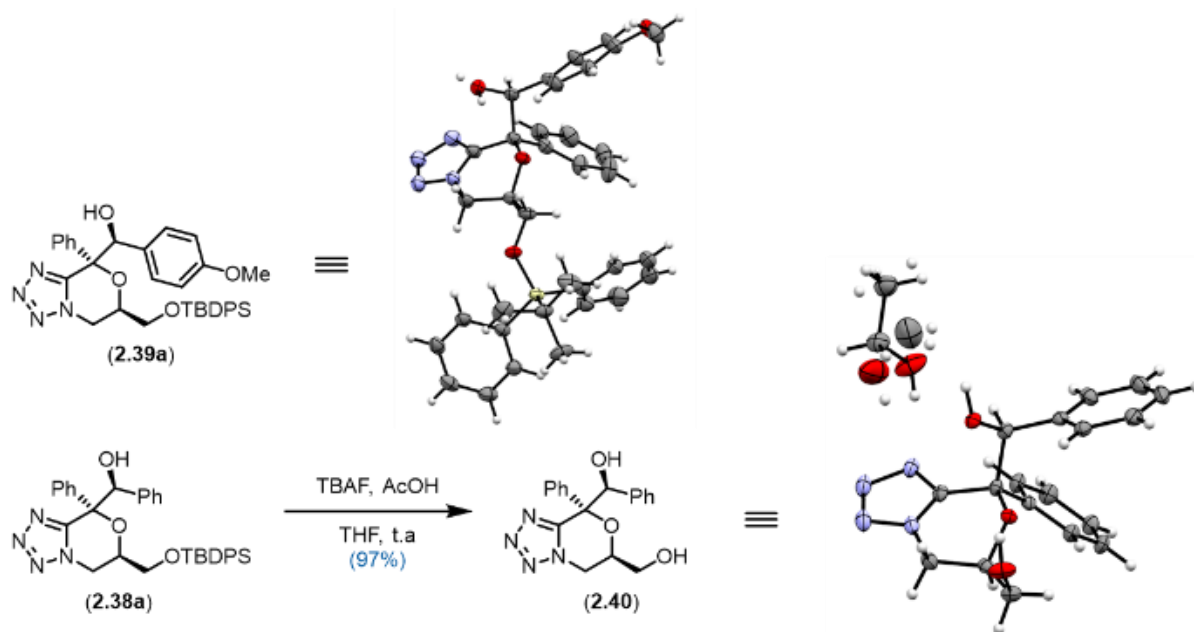


l'approche *endo* de l'aldéhyde. En effet, dans ce système, la formation des produits *syn-cis* s'était avérée préférentielle.<sup>165,166</sup>



**Figure 74.** Mécanisme de la sélectivité pour le composé *syn-trans*

La stéréochimie des composés **2.38a-2.39a** a pu être confirmée grâce à la diffraction des rayons X. En effet, aucune corrélation par nOe n'a pu être obtenue de façon indubitable dans les deux cas. Pour le composé **2.38a**, il a fallu enlever le groupement TBDPS afin d'avoir un solide cristallin. L'agencement régulier des produits **2.38a-2.39a** est notamment rendu possible grâce à la formation de liaisons hydrogène où l'alcool est à la fois donneur et accepteur alors que le cycle tétrazole coordine facilement les protons labiles. Ceci est par ailleurs mis en évidence lorsque le composé **2.40** se lie à deux molécules d'éthanol, solvant utilisé lors de la cristallisation (Figure 75).



**Figure 75.** Structures cristallographiques des composés **2.39a** et **2.40**

Ces composés ne peuvent malheureusement pas être réduits en morpholines correspondantes du fait de la formation de l'alcoolate relarguant le carbanion de **2.30a**. Malgré tout, cette méthode reste une opportunité d'accès à des tétrazoles oxabicycliques fonctionnalisés avec un centre tertiaire stéréochimiquement défini à partir d'aldéhydes. Grâce à la capacité des tétrazoles à former des liaisons hydrogène avec certains récepteurs biologiques, ces motifs pourraient s'avérer utiles dans des applications en chimie médicinale.<sup>51,167,168</sup>

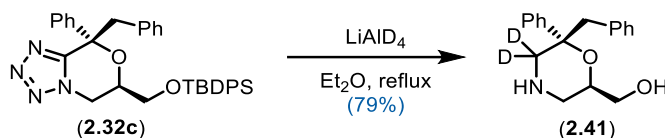
## 2.7 Étude mécanistique

La publication originale du groupe du Pr. LaForge ne faisait état d'aucun mécanisme et, au contraire, les auteurs avaient même mentionné que ce dernier leur était complètement inconnu. De plus, les tétrazoles avaient été qualifiés comme inertes envers les agents réducteurs à plusieurs reprises.<sup>154,169</sup> À la vue du processus d'épimérisation sans précédent, la décision a été prise d'étudier le mécanisme de cette réaction afin de comprendre et d'expliquer plus en détails les résultats obtenus au laboratoire. L'élucidation du mécanisme réactionnel semblait donc à-propos dans la finalisation du projet.

## 2.7.1 Postulat initial

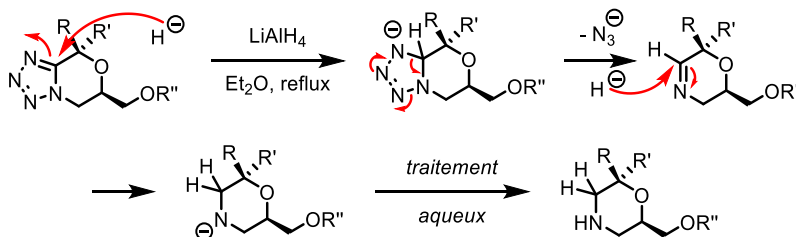
### 2.7.1.1 Expérience préliminaire

Une seule expérience avait été faite par Benoît Deschênes-Simard avant son départ, ayant pour but de comprendre le mécanisme de la réaction. Une source de deutérures,  $\text{LiAlD}_4$ , avait été utilisée pour réduire le composé **2.32c** afin de savoir où les hydrures s'ajoutaient sur les tétrazoles oxabicycliques. Le composé désilylé **2.41** avait été obtenu avec 79% de rendement et indique que le tétrazole subit une double addition de deutérures sur le carbone C5 du cycle (Figure 76).



**Figure 76.** Réduction d'un tétrazole oxabicyclique par des deutérures

Une hypothèse initiale avait été formulée et est représentée à la Figure 77. Ainsi, l'hydrure s'additionne sur le tétrazole en C5 puis le tétrazolote subit une rétrocyclisation pour éliminer l'anion azote et former une imine intermédiaire. Cette imine est par la suite réduite par la seconde addition d'un hydrure sur le même carbone conduisant à la morpholine après traitement aqueux.



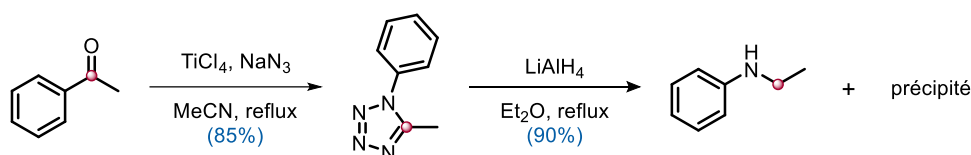
**Figure 77.** Mécanisme initial suggéré

Cette suggestion initiale ne prenait néanmoins pas en compte l'épimérisation des tétrazoles oxabicycliques disubstitués et lors de la synthèse de la bibliothèque de composés, un dégagement gazeux accompagnait le début de la réaction dans la plupart des cas. Beaucoup de réactions usuelles ont pour force motrice le dégagement de diazote (Staudinger, Seyferth-Gilbert, Arndt-Eistert...), mais le dégagement d'azote est inconnu jusqu'alors. La première étape a donc été de

déterminer si la réaction dégageait effectivement l'anion azoture ou s'il s'agissait en fait d'une molécule de diazote et d'une espèce mono-azotée inconnue.

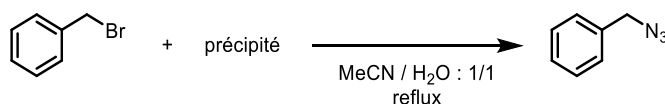
### 2.7.1.2 Découverte du fragment N<sub>3</sub>

Pour simplifier l'étude, la *N*-éthylaniline a été synthétisée en suivant la séquence réactionnelle présentée à la Figure 78. Le 1-phényl-5-méthyltétrazole a été obtenu avec un bon rendement par la réaction de Schmidt à partir de l'acétophénone,<sup>170</sup> puis a été réduit dans les conditions originales du Pr. LaForge. À la fin de la réaction, quelques gouttes d'eau ont été ajoutées permettant la formation d'un agrégat grisâtre récupéré par filtration.



**Figure 78.** Synthèse de la *N*-éthylaniline par réduction de tétrazole

L'analyse IR du précipité a montré la présence d'une forte bande à  $2040\text{ cm}^{-1}$  caractéristique des azotures. Afin de s'assurer qu'il s'agisse bien de cette espèce, le précipité a par la suite été engagé dans une réaction de substitution avec le bromure de benzyle (Figure 79). Le composé azoture correspondant a été obtenu conjointement avec l'hydrolyse du produit de départ. S'il est impossible de donner le rendement de la réaction, les données RMN de l'azidométhylbenzène correspondent à celles publiées dans la littérature. Le spectre infra-rouge possède également une forte bande à  $2090\text{ cm}^{-1}$ . À cet instant, il était dorénavant indéniable que l'espèce produite lors de la réduction des tétrazoles était bel et bien l'anion azoture.



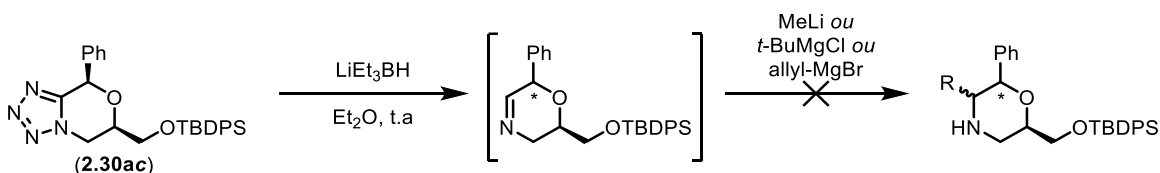
**Figure 79.** Substitution du brome par le précipité

Cependant, il n'a pas été possible de déterminer avec certitude de quel sel il s'agissait précisément. Deux espèces salines peuvent en effet être proposées:  $\text{LiN}_3$  ou  $\text{LiAl}(\text{N}_3)_4$ . Il est probable que l'azoture de lithium soit l'espèce prépondérante puisque  $\text{LiAl}(\text{N}_3)_4$  n'est pas répertorié dans la littérature et qu'après traitement aqueux, l'hydroxyde d'aluminium est formé

préférentiellement. La RMN du  $^7\text{Li}$  est muette car le déplacement chimique des sels de lithium est toujours proche de 0 ppm et ne permet donc pas de distinguer avec quel anion le cation  $\text{Li}^+$  est associé. La RMN du  $^{27}\text{Al}$  aurait pu donner une indication sur la géométrie de l'espèce en fonction de la largeur du pic observé. Malheureusement, aucun pic n'a été observé autre que celui à 72 ppm provenant de la sonde RMN, elle-même conçue en aluminium. En dissolvant le précipité dans l'eau, le pH de la solution atteint très vite 14. Ainsi, le solide gris récupéré après filtration est sans doute un mélange d'azoture de lithium avec des hydroxydes d'aluminium. Dans tous les cas, la preuve que l'espèce  $\text{N}_3^-$  est produite lors de la réduction des tétrazoles marque la première étape dans la confirmation du mécanisme de la Figure 77. L'étape suivante était d'observer l'intermédiaire imine suggéré initialement.

### 2.7.1.3 Tentatives d'observation de l'intermédiaire imine

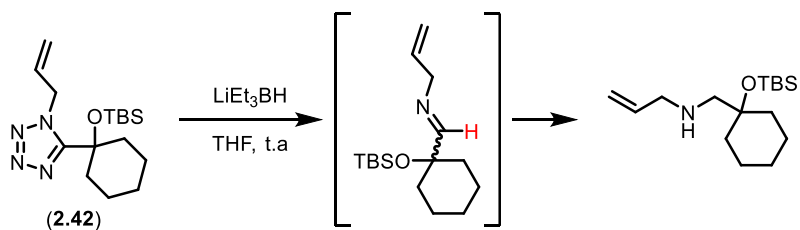
Les premières tentatives d'observation de l'intermédiaire imine ont été faites chimiquement en utilisant un défaut de Super-Hydride<sup>®</sup> dans l'espoir de parvenir à une réduction seulement partielle du tétrazole. Un organométallique a ensuite été ajouté rapidement afin d'alkyler l'imine tel que dessiné à la Figure 80. Quelle que soit l'espèce organométallique utilisée, aucune n'a fourni la morpholine 2,3,6-trisubstituée correspondante et seul le produit de départ partiellement épimérisé a pu être récupéré.



**Figure 80.** Tentative de piégeage chimique de l'intermédiaire imine

Après l'échec de la dérivatisation chimique de l'intermédiaire imine, un suivi par RMN a été effectué. Le proton d'une imine se situe généralement entre 8-7 ppm dans le chloroforme deutéré et est donc facilement observable si aucun cycle aromatique n'est présent sur la molécule. En conséquence, le composé **2.42** a été synthétisé dans l'unique but de pouvoir suivre la réaction par RMN. Le suivi a été mis en place par le Dr. Pedro Aguiar, responsable du service RMN de

l'université. Le proton caractéristique de l'imine n'a pu être observé à aucun moment, alors que la RMN a indiqué la conversion complète du produit de départ en amine après 6 h d'expérience.

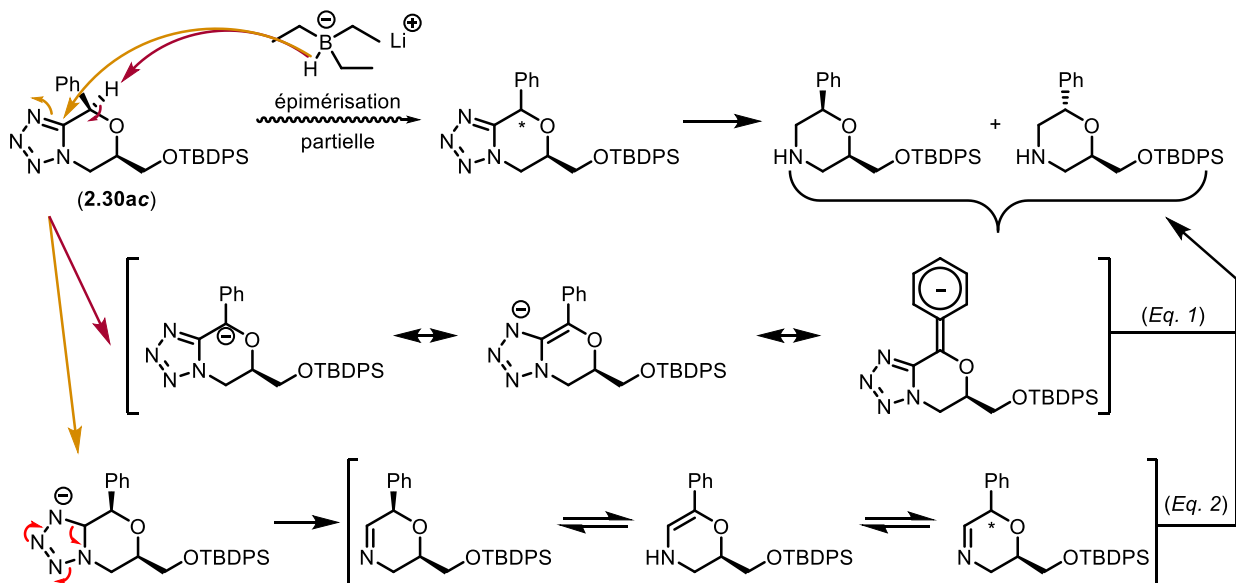


**Figure 81.** Suivi RMN de la réduction de **2.42**

L'intermédiaire imine semble donc trop réactif pour pouvoir être observé et aucun moyen n'a été trouvé à ce jour pour prouver son existence.

#### 2.7.1.4 Épimérisation

Le mécanisme suggéré initialement ne pouvait expliquer l'épimérisation des tétrazoles oxabicycliques disubstitués **2.30a-f**. Avec les expériences réalisées auparavant, la certitude que l'épimérisation intervenait avant la réduction en morpholine était avérée. Ainsi, deux hypothèses principales ont été émises pour expliquer le phénomène: soit la source d'hydrure joue le rôle de base (Figure 82 - Équation 1), soit l'intermédiaire imine qui n'a pu être observé, est en équilibre rapide avec la forme énamine non-réactive (Figure 82 - Équation 2).



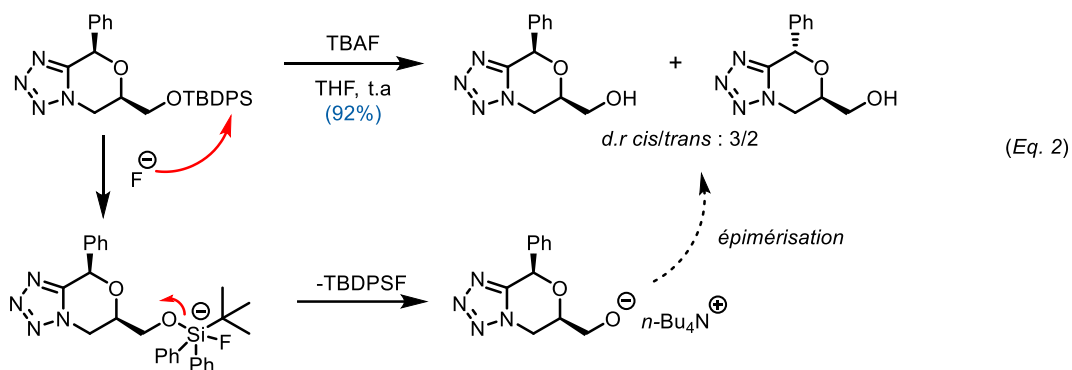
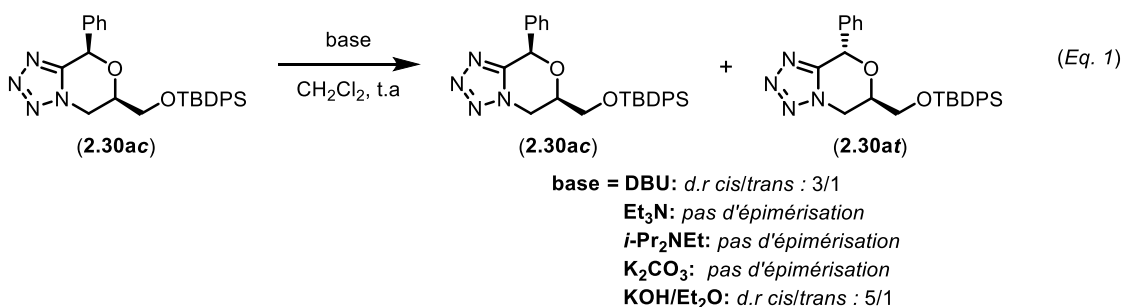
## Figure 82. Hypothèses expliquant l'épimérisation des composés

Chacune de ces hypothèses présente un aspect peu probable dans le déroulement de la réaction. Dans le premier cas, il est difficile d'imaginer qu'un hydrure puisse s'ajouter lorsque la molécule est déjà chargée négativement, c'est-à-dire, plus du tout électrophile. Dans le second cas, cette hypothèse expliquerait bien l'impossibilité d'observer l'imine par RMN. Cependant, elle suppose que l'épimérisation intervient après que le noyau tétrazole soit réduit, ce qui expérimentalement n'est pas le cas. Par conséquent, la suite de l'étude mécanistique visait le processus d'épimérisation en particulier, à commencer par la vérification de l'hypothèse d'une réaction acide-base préalable.

### 2.7.2 Étude de l'épimérisation

#### 2.7.2.1 Étude de l'acidité du proton benzylique

L'acidité du proton benzylique a d'abord été étudiée afin d'estimer son pKa et ainsi de déduire au moins qualitativement si le Super-Hydride® était suffisamment basique pour agir en tant que base. Le tétrazole modèle **2.30ac** a donc été soumis à différentes bases organiques et non-organiques qui ont un pKb bien inférieur à celui de LiHMDS (Figure 83 - Équation 1). Seuls la DBU et l'hydroxyde de potassium dans l'éther ont conduit à l'épimérisation partielle du tétrazole. En utilisant les tables de pKa dans le DMSO de Bordwell,<sup>171</sup> le pKa du proton benzylique peut être estimé dans une fourchette assez petite. En effet, en sachant que  $pK_{a_{DBUH^+}} = 12$  et  $pK_{a_{Et_3NH^+}} = 9$  et que la triéthylamine n'a pas déprotoné le tétrazole **2.30ac**, le pKa du proton benzylique est au moins supérieur à 10.



**Figure 83.** Étude de l'acidité du proton benzylique

Le tétrazole **2.30ac** a également été épimérisé lors du clivage du groupement TBDPS par le TBAF (fluorure de tétrabutylammonium) (Figure 83 - Équation 2). Même s'il est possible que les ions fluorures jouent le rôle de base dans un milieu aprotique, il est sans doute plus probable que l'alcoolate de tétrabutylammonium soit capable de former le carbanion benzylique de manière intramoléculaire ou intermoléculaire.

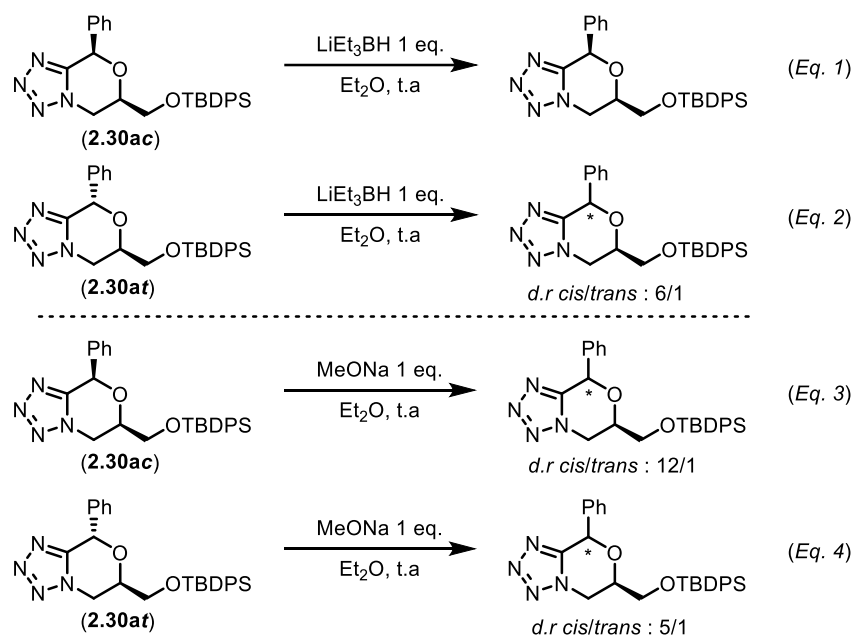
Le pKa du proton benzylique est donc suffisamment élevé pour que le Super-Hydride<sup>®</sup> ne soit pas en mesure de le déprotoner, d'autant qu'aucune information concernant la basicité du Super-Hydride<sup>®</sup> n'a été rapportée dans la littérature.<sup>172,173</sup>

### 2.7.2.2 Comparaison de l'acidité des différents diastéréoisomères

Comme l'épimérisation des composés n'était jamais complète, l'acidité du proton benzylique du diastéréoisomère *trans* a été comparée à celle du *cis* dans le but de savoir si la réaction était réversible. Afin de confirmer que le Super-Hydride<sup>®</sup> n'induisait pas la formation du carbanion par réaction acido-basique, les deux diastéréoisomères ont été soumis à un équivalent de LiEt<sub>3</sub>BH avant que le milieu soit neutralisé par le méthanol pour reproduire les conditions de réduction



usuelles. La RMN du brut a indiqué que le tétrazole **2.30ac** n'a quasiment pas épimérisé dans ces conditions alors que le tétrazole *trans* **2.30at** a conduit à un mélange *cis/trans* : 6/1 (Figure 84 - Équations 1 et 2). En utilisant le méthanolate de sodium qui était supposé se former lors de l'étape du parachèvement (au contre-cation près), l'épimérisation du tétrazole *cis* est faible alors que celle du *trans* est supérieure à 80% (Figure 84 - Équations 3 et 4).

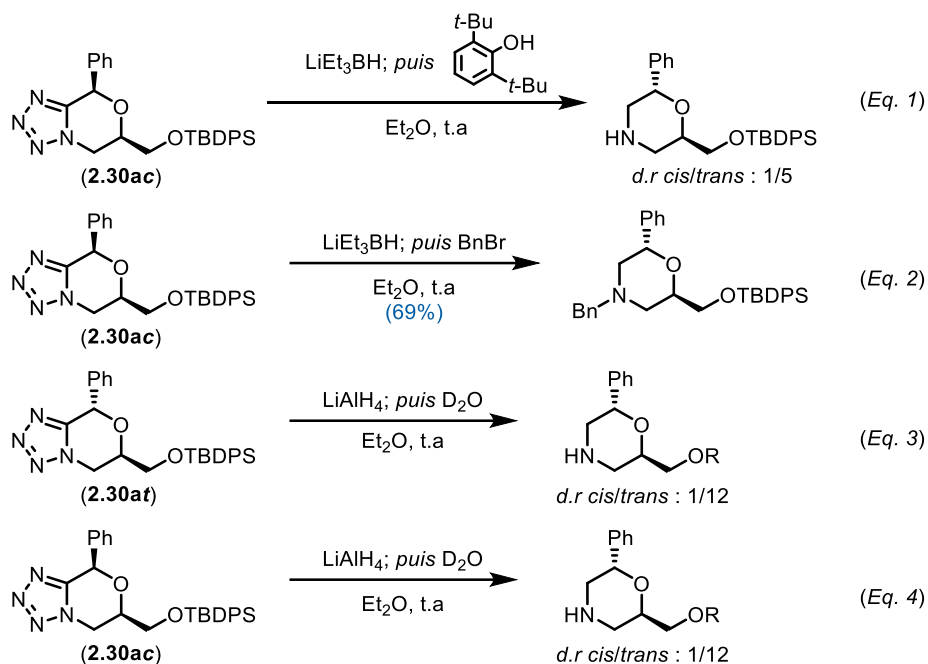


**Figure 84.** Comparaison des diastéréoisomères de **2.30a**

Ces résultats indiquent que malgré la tendance à obtenir la morpholine *trans* majoritairement, le tétrazole *cis* est favorisé thermodynamiquement. Ces deux observations semblaient assez contradictoires et ont poussé l'étude vers le comportement du carbanion. En effet, si la simple déprotonation/protonation conduit au tétrazole *cis* et que la molécule ne peut s'épimériser au stade de morpholine, alors l'obtention de la morpholine *trans* majoritaire passe nécessairement par un mécanisme plus complexe que la réaction acide-base.

### 2.7.2.3 Tentatives de piégeage du carbanion

Pour s'assurer que le carbanion soit formé et surtout, que la densité électronique reste sur le carbone benzylique, différents électrophiles ont été essayés dans le but d'isoler de manière indirecte le carbanion. Les différentes expériences mises en place sont résumées à la Figure 85.



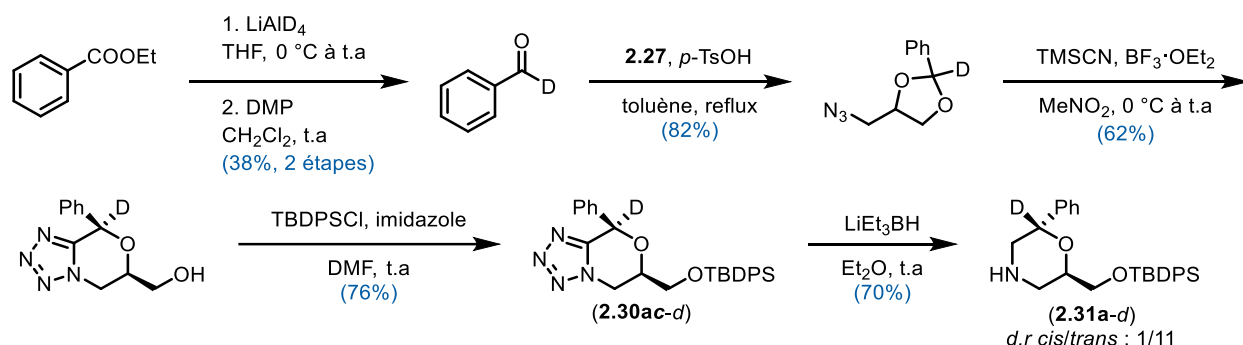
**Figure 85.** Parachèvement de la réaction avec différents électrophiles

Aucune amélioration de la diastéréosélectivité n'a été obtenue lorsqu'une source de proton encombrée a été utilisée à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Figure 85 - Équation 1). Cela indique qu'il n'y a pas de prédisposition à former un diastéréoisomère plutôt qu'un autre. Parachever la réaction avec du bromure de benzyle a conduit à la formation unique de la morpholine *trans* N-benzylée (Figure 85 - Équation 2). La charge négative n'est donc pas conservée sur le carbone benzylique sinon la C-alkylation aurait eu lieu. Enfin, l'incorporation d'un atome de deutérium n'a pas été effective lorsque les tétrazoles **2.30ac** et **2.30at** ont été réduits par  $\text{LiAlH}_4$  et traités avec  $\text{D}_2\text{O}$  (Figure 85 - Équations 3 et 4). Par ailleurs, les ratios diastéréomériques sont les mêmes quel que soit le diastéréoisomère de départ utilisé.

Toutes ces expériences amènent à penser qu'aucun carbanion n'est formé ou que son temps de vie est suffisamment court pour ne pas pouvoir être isolé chimiquement. La dernière étape consistait donc à utiliser le marquage isotopique dans le but de savoir si un quelconque réarrangement avait lieu.

#### 2.7.2.4 Expériences de marquage isotopique

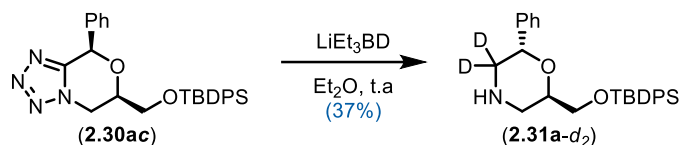
Deux expériences capitales dans la détermination du mécanisme ont été basées sur le marquage isotopique de la molécule **2.30ac**. En utilisant le deutériobenzaldéhyde, le proton benzylique est désormais remplacé par un atome de deutérium. La synthèse de **2.30ac-d** est présentée à la Figure 86. Lorsque le tétrazole a été réduit par l'action du Super-Hydride®, la morpholine *trans* a été obtenue et contre toute attente, l'atome de deutérium n'a pas été enlevé de la molécule. Il a été estimé par RMN que le taux de deutérotation des morpholines **2.31a-d** est d'environ 82%. Les 18% de la version hydrogénée ont permis la détermination du ratio diastéréomérique de la morpholine. Puisque le ratio est différent de celui obtenu lors de la réduction du tétrazole **2.30ac** non deutéré, un effet cinétique isotopique a probablement lieu et influe sur la sélectivité de la réaction. Néanmoins, il est peu probable que le remplacement d'un hydrogène par un deutérium conduise à un changement radical du mécanisme de la réaction. Par conséquent, il est raisonnable de dire qu'il y a rétention de l'atome d'hydrogène dans tous les cas. Cette découverte est sans doute la plus importante dans l'élaboration d'un nouveau mécanisme.



**Figure 86.** Synthèse et réduction du tétrazole oxabicyclicque deutéré **2.30ac-d**

La dernière expérience avait plus pour but de confirmer que le mécanisme n'était pas changé lorsque la source d'hydrures était différente. Ainsi, sur les traces de Benoît Deschênes-Simard, la version deutérée du Super-Hydride® a été synthétisée et le tétrazole **2.30ac** a été réduit par ce dernier (Figure 87). LiEt<sub>3</sub>BD a été obtenu en mélangeant le triéthylborane avec LiD dans le THF à reflux. La solution n'a pas été titrée et un rendement quantitatif a été pris pour acquis. Pour s'affranchir de tout doute, un excès a été utilisé lors de la réduction de **2.30ac** (5 équivalents

contre 3 habituellement). Malgré tout, le faible rendement semble indiquer que la formation du  $\text{LiEt}_3\text{BD}$  n'était pas complète.

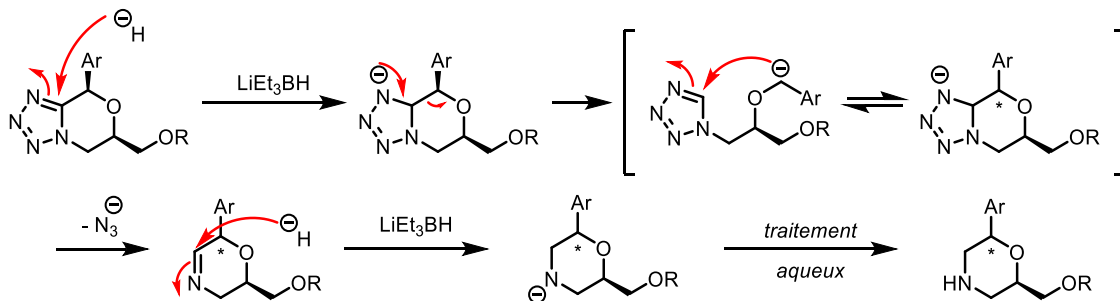


**Figure 87.** Utilisation du Super-Hydrure® deutéré dans la réduction des tétrazoles

Les deux deutérences ont donc été ajoutés sur le carbone du tétrazole et confirment que le mécanisme reste inchangé par rapport à  $\text{LiAlH}_4$ . En plus de cette confirmation,  $\text{LiEt}_3\text{BD}$  a également permis l'obtention d'un seul composé puisqu'il est chimiosélectif et que le groupement TBDPS n'a pas été partiellement clivé contrairement à ce qu'il se produit avec  $\text{LiAlH}_4$ .

### 2.7.3 Suggestion d'un nouveau mécanisme

Grâce à toutes les expériences réalisées, la suggestion d'un nouveau mécanisme a pu être proposée. L'idée qui semblait la plus improbable a été retenue: briser la liaison C-C et suivre un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . Le nouveau mécanisme, propre aux tétrazoles oxabicycliques disubstitués, est proposé à la Figure 88.



**Figure 88.** Mécanisme de la réduction des tétrazoles oxabicycliques disubstitués

Ainsi, après la première addition d'hydrure sur le carbone du tétrazole, le tétrazolate chargé négativement conduit à l'élimination du carbanion benzylique à la manière d'une substitution nucléophile aromatique. Ce carbanion, stabilisé par la présence géminale de l'oxygène et par la résonance du cycle aromatique, peut recycler du côté opposé de la chaîne latérale pour former

la tétrazoline épimérisée. Cette espèce subit une rétrocyclisation libérant l'anion azoture et conduisant à la formation de la morpholine épimérisée après la seconde addition d'hydrure.

Toutes les observations faites dans ce chapitre convergent vers ce mécanisme. En effet, il tient compte de l'épimérisation du composé au stade de tétrazole, de la conservation du proton benzylique, de l'élimination de  $N_3^-$ , de l'obtention de la morpholine épimérisée et de l'addition de deux hydrures sur le carbone du tétrazole. Le mécanisme tient aussi compte de la différence dans la formation du carbanion par rapport à celle d'une simple réaction acido-basique, sans quoi le produit *cis* serait favorisé.

Avec ce mécanisme en tête, les ratios élevés des morpholines *cis* obtenus pour **2.31b** et **2.31d** peuvent dorénavant être expliqués. Dans les deux cas, l'atome de chlore est mésomère donneur et conjugué au carbanion, ce qui le déstabilise et limite sa formation, fournissant plus de morpholine *cis* non épimérisée. Par ailleurs, lorsque l'alcool n'est pas protégé (**2.31a-OH**), la chaîne latérale est moins encombrée, l'induction lors de la fermeture du carbanion est donc moins bonne et moins de morpholine *trans* est obtenue.

## 2.8 Conclusion

Ce chapitre a été consacré à la synthèse de tétrazoles oxabicycliques ainsi qu'à leur réduction en morpholines par des hydrures. En s'appuyant sur les précédents de la littérature et sur les travaux effectués au préalable dans le groupe, une méthode de synthèse de morpholine en 4 étapes reposant sur une déconnexion non triviale a pu être proposée. L'optimisation des conditions réductrices a permis la synthèse de nombreuses morpholines avec parfois, une complexité structurale conduisant à des motifs potentiellement intéressants en chimie médicinale. L'épimérisation inattendue des tétrazoles oxabicycliques disubstitués a suscité l'intérêt de travailler sur une étude mécanistique permettant d'expliquer les résultats obtenus.

L'élimination d'une molécule d'azoture est vraisemblablement sans précédent. Au-delà des tétrazoles oxabicycliques, la réduction des tétrazoles en amines peut s'avérer avantageuse dans certains cas. Les tétrazoles sont en effet inertes lorsqu'ils sont disubstitués et plutôt que d'utiliser des amines protégées, il est désormais possible de masquer ce groupement fonctionnel par un

tétrazole. Même si les tétrazoles ont mauvaise réputation qui provient juste de l'inhérente explosivité du tétrazole-1*H*, leur synthèse et leur manipulation sont aisées et généralement peu dangereuses. La réduction des tétrazoles pourrait donc être un moyen d'accès aux amines utilisable à grande échelle.

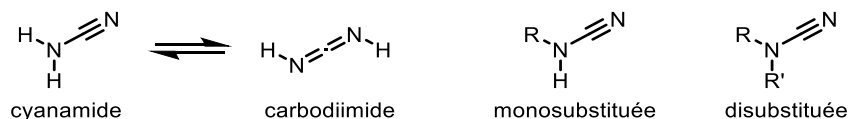
Les travaux effectués dans ce chapitre ont été publiés dans le journal scientifique *Organic Letters* en Juin 2019 et ont fait l'objet d'une couverture.<sup>174</sup> Ils ont par la suite été mis en avant dans un article *Synfacts* écrit par le Pr. Snieckus et le Dr. Tsai, employé de Pfizer, montrant l'intérêt que portent les industriels au cycle morpholine.<sup>175</sup> Les travaux ont également été cités dans une revue de synthèse des morpholines dans le journal *ChemMedChem*.<sup>128</sup>

# Chapitre 3 – Dégradation des 5-métallotétrazoles en cyanamides et étude de leur réactivité

Après avoir éliminé l'anion azoture des tétrazoles 1,5-disubstitués par l'action des hydrures en formant une amine, ce chapitre présente le clivage du cycle en une molécule de diazote. Dans ce cas, le produit de la réaction est une cyanamide. Ce groupement fonctionnel possède une réactivité riche du fait de son caractère ambivalent. Une brève introduction sur les origines et utilisations principales de ce groupement fonctionnel sera donnée dans un premier temps. L'optimisation des conditions réactionnelles de la méthode sera d'abord présentée, puis une série de composés sera synthétisée. Enfin, la réactivité des cyanamides obtenues sera étudiée, notamment dans le but de les diversifier en amidines.

## 3.1 Propriétés des cyanamides

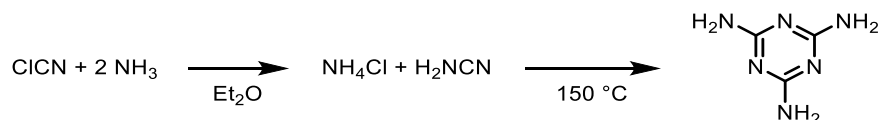
Les cyanamides forment un groupement fonctionnel qui possède deux atomes d'azote et un atome de carbone. L'agencement de ces atomes peut être vu comme une amine liée à un nitrile, les cyanamides sont d'ailleurs souvent appelées cyanoamines (Figure 89). Les cyanamides peuvent être non, mono ou disubstituées. La liaison  $R_2N-CN$  est forte et sa longueur se situe entre celle d'une liaison simple ( $1.47\text{\AA}$ ) et celle d'une liaison double ( $1.27\text{\AA}$ ) dépendamment des substituants  $R$ .<sup>176</sup> Pour la cyanamide d'hydrogène, la forme tautomère minoritaire carbodiimide a même pu être observée à température ambiante. Cette conjugaison rend le groupement amino des cyanamides beaucoup moins basique qu'une amine, avec un  $pK_a$  estimé à 11.6 dans l'acétonitrile/eau,<sup>177</sup> ou 17 dans le DMSO.<sup>171</sup>



**Figure 89.** Forme tautomère et nomenclature des cyanamides

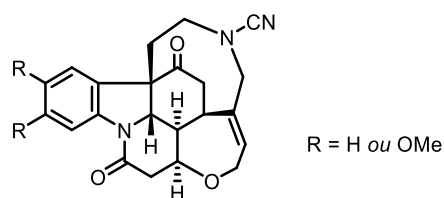
Le groupement fonctionnel a été rapporté pour la première fois à l'aube de la chimie organique, en 1851, par Cloez et Cannizzaro.<sup>178</sup> Le procédé consistait à faire passer du chlorure cyanogène

sec dans une solution d'ammoniac dissout dans l'éther diéthylique anhydre. Après filtration du chlorure d'ammonium et distillation, les auteurs ont même rapporté la première cyclotrimérisation de la cyanamide en mélamine (Figure 90).



**Figure 90.** Première synthèse de la cyanamide d'hydrogène

Par la suite, en 1895, Frank et Caro ont permis la production de masse du sel de cyanamidure de calcium, composé très utilisé en agrochimie comme agent fertilisant.<sup>179,180</sup> Pendant très longtemps, les cyanamides étaient logiquement considérées comme des produits purement synthétiques. Cependant, en 1974, les premiers produits naturels dérivés d'alcaloïdes possédant ce groupement fonctionnel ont été isolés à partir des feuilles de *Strychnos wallichiana* (Figure 91).<sup>181</sup> Le groupe du Pr. Kamo a ensuite isolé la cyanamide d'hydrogène à l'état naturel pour la première fois en 2003. La plante *Vicia villosa* peut synthétiser ce composé et l'utiliser comme substance allélopathique négative, permettant sa survie au sein de son milieu naturel.<sup>182,183</sup> Peu de plantes sont néanmoins capables de synthétiser la cyanamide d'hydrogène et sa présence à l'état naturel relève plus de l'exception que d'un cas courant.



**Figure 91.** Premiers composés naturels comportant le groupement cyanamide

Les composés organiques qui contiennent une cyanamide sont intéressants du fait de l'inhérente réactivité de ce groupement fonctionnel. Quelques exemples tirés de la littérature sont présentés dans la partie suivante.



## 3.2 Utilisation des cyanamides

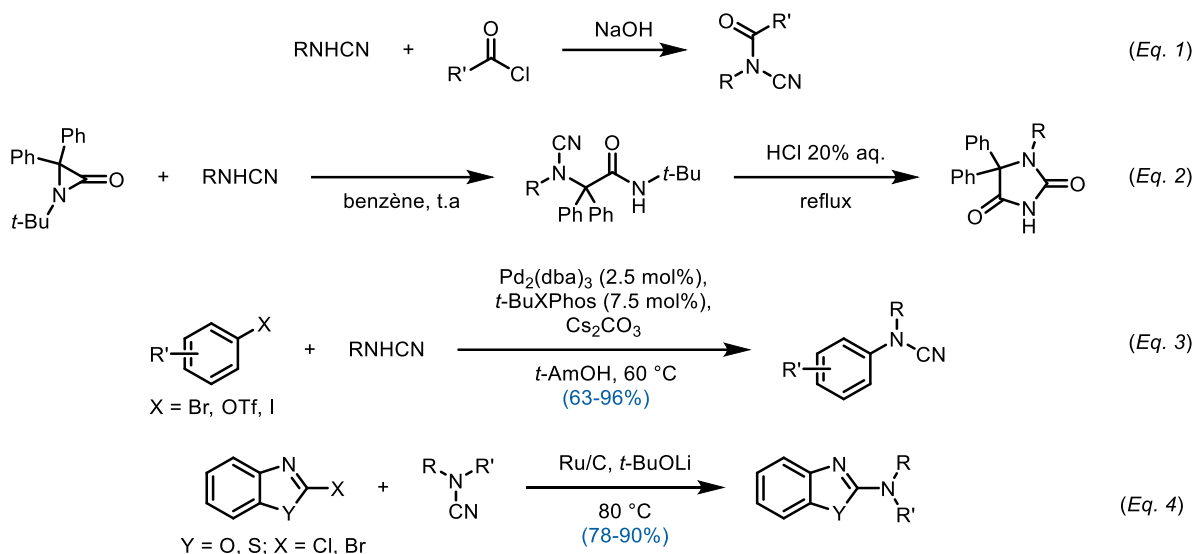
### 3.2.1 Synthèse organique

La structure du groupement cyanamide permet différents modes de réactivité. Au même titre que les cyanamides peuvent être vues comme des cyanoamines, la réactivité qu'elles comportent est semblable à celle des amines et des nitriles. Les deux atomes d'azote sont des sites nucléophiles alors que le carbone forme un site électrophile. Cette ambivalence peut être exploitée dans la diversification des cyanamides qui constituent de bons précurseurs en synthèse organique.

#### 3.2.1.1 Réactivité du groupement amino

La plupart des réactions qui mettent en jeu le groupement amino sont analogues à celles des amines avec une nucléophilie plus faible.<sup>184</sup> Les possibilités de réaction sont donc moins étendues que celles du groupement nitrile. Pour les réactions acido-basiques, la conjugaison du groupement amino avec le nitrile conduit à la baisse de sa basicité et la protonation aura lieu sur l'azote du groupement nitrile.

Malgré leur plus faible nucléophilie, les cyanamides monosubstituées peuvent être acylées par l'anhydride acétique ou par un chlorure d'acyle en présence de base (Figure 92 - Équation 1).<sup>184</sup> Elles sont également capables d'ouvrir les cycles tendus comme les aziridinones.<sup>185</sup> Cette réaction donne lieu à la formation de précurseurs du cycle hydantoïne (Figure 92 - Équation 2). Plus récemment, l'équipe du Pr. Louie a développé une méthode permettant la formation d'aryle cyanamides *via* le couplage de Buchwald-Hartwig en utilisant des ligands très basiques (*t*-BuXPhos) pour contrecarrer la faible réactivité du groupement amino (Figure 92 - Équation 3).<sup>186</sup> Enfin, dans la même idée, le groupe du Pr. Nageswar a rapporté l'amination des benzothiazoles et benzoxazoles par la catalyse avec un complexe de ruthénium (Figure 92 - Équation 4).<sup>187</sup> Lors de cette réaction la liaison N-CN, pourtant forte, est brisée et le groupement nitrile est perdu. Même si l'étendue des substrats est limitée, cette méthode complète l'arsenal des arylations d'amines.

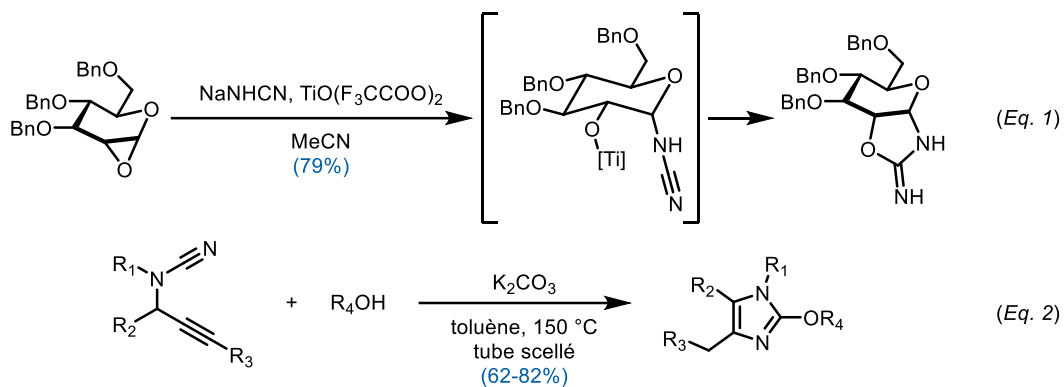


**Figure 92.** Réactivité du groupement amino des cyanamides

### 3.2.1.2 Réactivité du groupement cyano

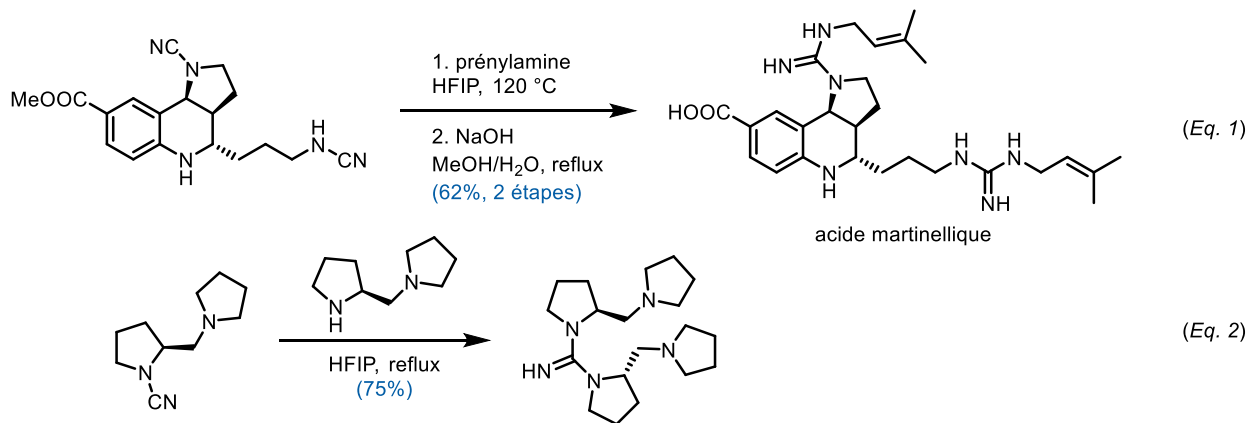
La réactivité du groupement cyano est plus riche que celle du groupement amino. L'azote est plus nucléophile que celui d'un nitrile grâce à la conjugaison du groupement amino. L'électrophilie du carbone, quant à elle, est variable et dépend essentiellement des groupements qui substituent l'amine. Le mode de réaction privilégié est l'addition de nucléophiles sur le carbone. Quelques exemples d'addition électrophile ont également été rapportés dans la littérature.<sup>184</sup> Les cyanamides sont de bons précurseurs dans la formation d'isourées, d'isothiourées, de guanidines voire d'amidines suivant le nucléophile utilisé. Très souvent, ces additions nécessitent l'activation préalable du groupement cyano par un acide de Lewis, de Brönsted ou par catalyse basique.<sup>188</sup>

L'addition d'alcoolates est préférée par rapport à la catalyse acide. Grâce à l'ambivalence du groupement cyanamide, plusieurs liaisons peuvent être formées par des réactions en cascade. Ainsi, l'équipe du Pr. Castellón a rapporté une méthode de formation d'iminoxazolidines dérivées de carbohydrates par ouverture d'époxyde par le cyanamidure de sodium (Figure 93 - Équation 1).<sup>189</sup> En utilisant une cyanamide propargylique, le groupe du Pr. Looer a pu synthétiser des 2-oxoimidazoles avec de bons rendements (Figure 93 - Équation 2).<sup>190</sup> La méthode a également été appliquée avec des amines nucléophiles pour la formation des 2-aminoimidazoles correspondants catalysée par La(OTf)<sub>3</sub>.<sup>191</sup>



**Figure 93.** Exemples d'addition d'alcoolates sur les cyanamides

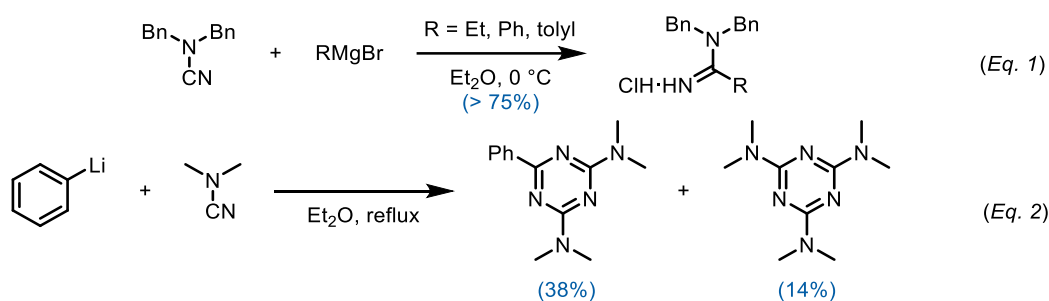
L'addition de nucléophiles azotés conduit à la formation de guanidines. Cette addition ne peut se faire en l'absence de catalyseur.<sup>184</sup> Dans ce cas, la voie favorisée est de faire réagir le sel hydrochlorure de l'amine plutôt que d'utiliser une amine libre et un catalyseur externe. En 2001, le groupe du Pr. Snider a achevé la synthèse totale de l'acide martinellique par la formation de guanidine à partir des cyanamides correspondantes (Figure 94 - Équation 1).<sup>192</sup> Finalement, des guanidines C<sub>2</sub> symétriques ont pu être synthétisées par la condensation d'une amine sur une cyanamide chirale (Figure 94 - Équation 2).<sup>193</sup> Le solvant, l'hexafluoroisopropanol, agit comme catalyseur dans ces deux réactions. Les guanidines chirales peuvent être utilisées en tant que ligands, organocatalyseurs ou encore comme superbases en synthèse asymétrique.<sup>194-196</sup>



**Figure 94.** Exemples d'addition d'amines sur les cyanamides

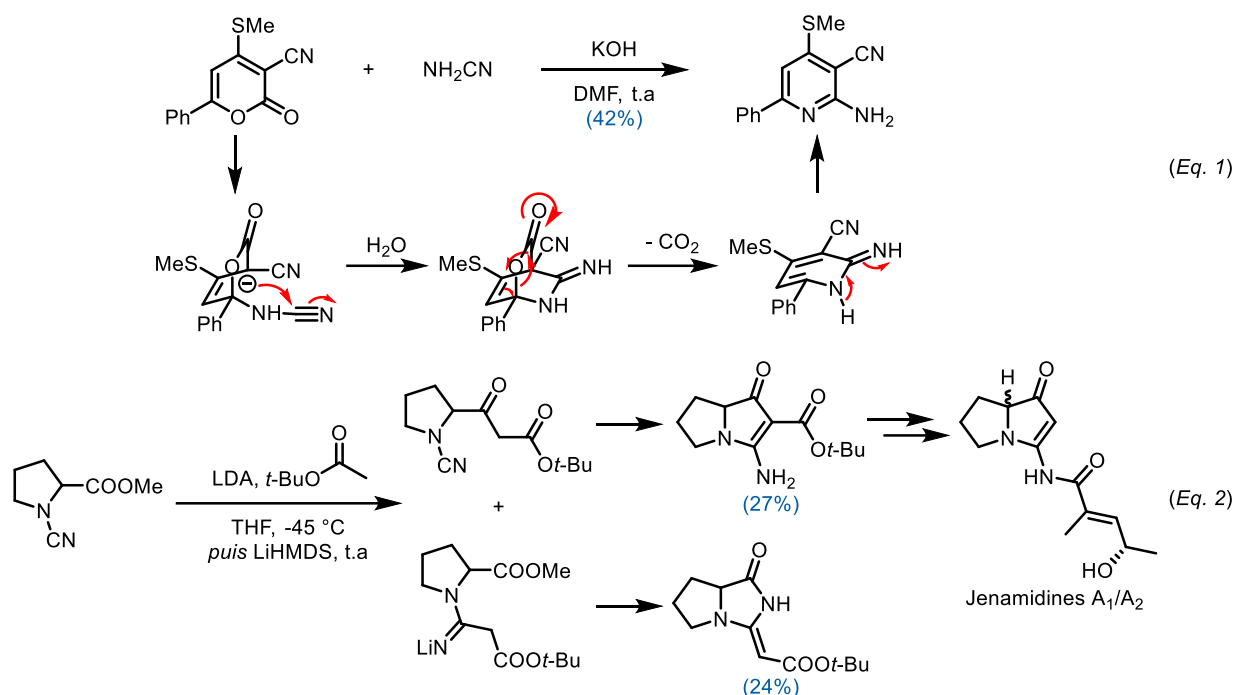
L'addition de nucléophiles carbonés sur les cyanamides est beaucoup moins rapportée que celle des hétéro-éléments. Quelques exemples peuvent néanmoins être cités puisqu'une part

importante du projet était de former des liaisons C-C à partir des cyanamides. Le premier exemple de formation d'amidines est attribué à Adams et Beebe en 1916.<sup>197</sup> Seulement 3 exemples d'organomagnésiens ont été additionnés sur la dibenzylcyanamide. Malgré des rendements supérieurs à 75%, les auteurs mentionnent la difficulté d'isolement des amidines qui ont dû être dérivées sous forme de sel chlorhydrate (Figure 95 - Équation 1). Si cette réaction semble triviale, l'intermédiaire amidinate est instable et conduit souvent à la perte du groupement cyano. Ceci peut être exemplifié lors de la formation de triazines rapportée par Anderson en 1971.<sup>198</sup> Sous l'action du phényllithium, la diméthylcyanamide s'ajoute deux fois sur elle-même pour former les deux triazines de l'équation 2. Ceci est un exemple de cyclotrimérisation, réaction courante chez les cyanamides qui ne sera pas abordée dans ce manuscrit mais qui est résumée en détails dans des revues.<sup>184,188,199</sup>



**Figure 95.** Addition d'organométalliques sur les cyanamides

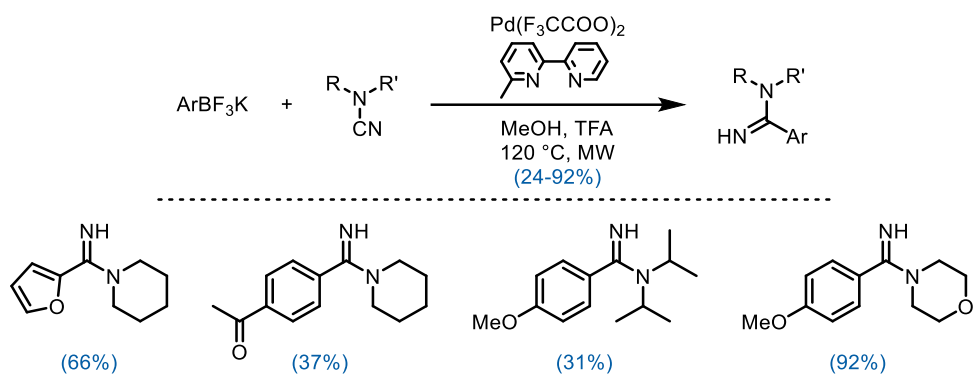
Deux autres exemples notoires d'addition d'énolates sur les cyanamides ont été publiés au début des années 2000. L'équipe du Pr. Ram a pu synthétiser des dérivés de 2-aminopyridine *via* l'ouverture de lactone avec la cyanamide d'hydrogène.<sup>200</sup> Cette dernière s'ajoute en 1,6 pour former un énolate qui cyclise en attaquant le groupement cyano de la cyanamide. S'ensuit des étapes de décarboxylation et de réaromatisation pour donner le cycle pyridine avec des rendements modestes (Figure 96 - Équation 1). Deux années plus tard, le groupe du Pr. Snider a rapporté la synthèse totale des Jenamidines A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub>.<sup>201</sup> Une étape déterminante était l'addition de l'acétate de *tert*-butyle sur un méthyle ester. Dans ce cas, l'addition sur la cyanamide était compétitive et un mélange presque équimolaire des deux produits d'addition a été isolé. Par la suite, le méthyle ester a été remplacé par l'amide de Weinreb et l'addition de l'énolate sur la cyanamide a pu être évitée.



**Figure 96.** Addition d'énolates sur les cyanamides

Le dernier exemple trouvé dans la littérature est la formation d'aryles amidines par un couplage au palladium avec les trifluoroborates de Molander. La méthode a été développée en 2012 par l'équipe du Pr. Larhed et fait intervenir des conditions assez dures.<sup>202</sup> Les substrats sont en effet chauffés à 120 °C dans un tube scellé tout en étant irradiés au micro-ondes (Figure 97). Les composés sont obtenus en 20 min et un traitement aqueux est suffisant pour obtenir les amidines libres avec une bonne pureté. La plupart des amidines synthétisées sont symétriques et de faibles rendements ont été obtenus lorsque la cyanamide est stériquement encombrée. La richesse en électrons du cycle aromatique influe aussi sur l'issue de la réaction: plus celui-ci est riche, meilleurs sont les rendements. Par conséquent, sur les 18 exemples de la publication, un seul comprenant un hétérocycle a été synthétisé.

Cet exemple de formation d'amidines conjointement avec le précédent d'Adams et Beebe ont été le fer de lance dans l'élaboration de la seconde partie du projet, à savoir la formation d'amidines à partir des cyanamides.

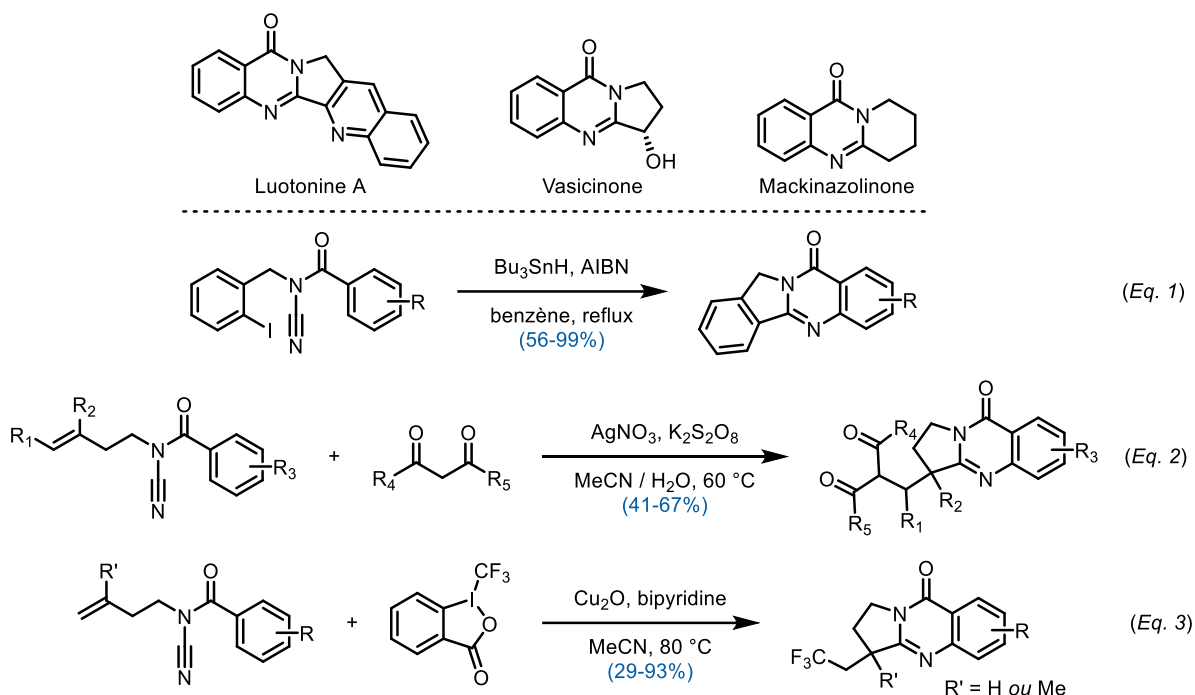


**Figure 97.** Synthèse d'aryles amidines par couplage au palladium

Les additions sur le groupement cyano présentées jusqu'alors sont toutes des réactions polaires impliquant le transfert de deux électrons du nucléophile sur la cyanamide. Les réactions radicalaires sont un autre moyen de former des liaisons C-C.

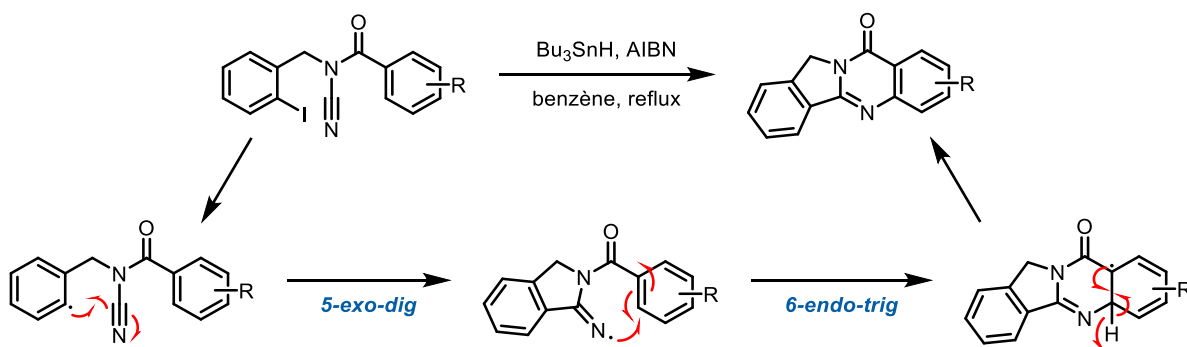
### 3.2.1.3 Réactions radicalaires

La réactivité du groupement cyanamide vis-à-vis des radicaux a été découverte très récemment par le groupe du Pr. Malacria en 2008.<sup>188,203,204</sup> Les possibilités sont à l'heure actuelle, limitées aux N-acylcyanamides dans la formation de quinazolinones, cycle pouvant être retrouvé dans certains produits naturels (Figure 98). La première réaction de cyclisation a été faite à partir d'iodoarène en présence d'hydrures de tributylétain initiée par l'azobisisobutyronitrile (AIBN) (Figure 98 - Équation 1). Le milieu est hautement dilué ( $c = 0.017 \text{ M}$ ) et l'addition de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  est lente. Les rendements obtenus sont bons avec une baisse significative lorsque l'aryle de la partie Est est un hétérocycle. Cette réaction fondatrice a inspiré d'autres groupes de recherche dans la synthèse de quinazolinones possédant divers groupements fonctionnels. Ainsi le groupe du Pr. Xu a pu former le motif à partir d'addition d'un radical d'une 1,3-dicétone promu par le nitrate d'argent (Figure 98 - Équation 2).<sup>205</sup> Cette espèce catalytique est régénérée grâce au persulfate de potassium. L'équipe du Pr. Cui a quant à elle, utilisé le réactif de Togni pour introduire un groupement  $\text{CF}_3$  dans les molécules finales (Figure 98 - Équation 3).<sup>206</sup> La formation de quinazolinones par réaction radicalaire des N-acylcyanamides a par conséquent été diversifiée au cours du temps, mais le comportement du groupement fonctionnel face aux radicaux gagnerait à être étudié davantage.



**Figure 98.** Exemples de quinazolinones naturelles et synthèses à partir de cyanamides

Dans une étude computationnelle, le mécanisme a été décrit comme suit (Figure 99):<sup>203</sup> la réaction débute par l'abstraction de l'halogène présent sur l'aryle. Le radical subit une première cyclisation de type *5-exo-trig* formant un radical iminyl qui cyclise à son tour sur l'autre cycle aromatique (*6-endo-trig*). Le radical ainsi formé est stabilisé par conjugaison avec le carbonyle. Ceci explique pourquoi les N-acylcyanamides sont utilisées dans ce type de réaction, la présence du carbonyle permet de diminuer l'énergie nécessaire lors de la seconde cyclisation.



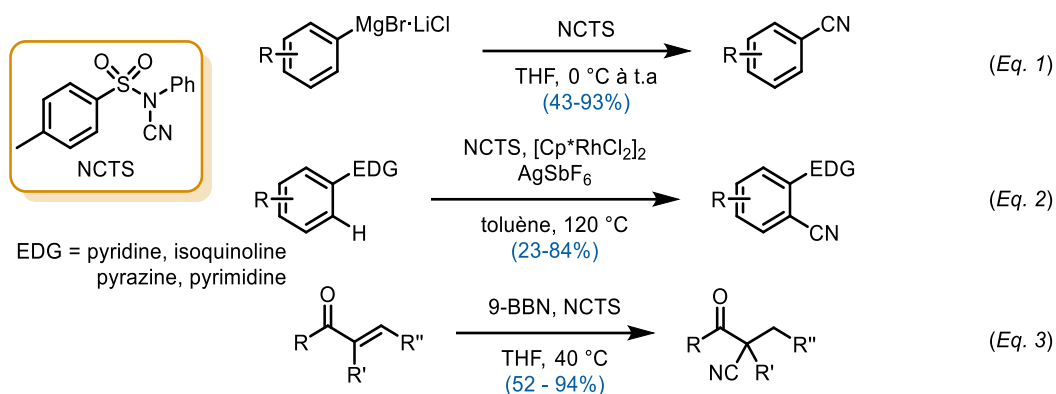
**Figure 99.** Mécanisme de la formation de quinazolinone

#### 3.2.1.4 Agents de cyanation non toxiques

Les cyanamides peuvent finalement être utilisées comme agents de cyanation électrophile. En effet, si des groupements électroattracteurs sont liés à la partie amino, l'amidure est stabilisé et le départ d'une telle entité sera favorisé. L'avantage de ces réactifs réside dans le fait qu'ils sont peu toxiques, contrairement aux halogénures cyanogènes. Néanmoins, la plupart nécessite l'utilisation préalable de sources toxiques de cyanure, ce qui ne fait que déplacer le problème. Cette constatation est à la base du projet présenté dans ce chapitre.

Le réactif sans doute le plus utilisé dans cette optique est la *N*-cyano-*N*-phényl-*p*-méthylbenzènesulfonamide abrégée NCTS. L'équipe du Pr. Beller a rapporté la première réaction employant la NCTS comme agent de cyanation électrophile (Figure 100 - Équation 1).<sup>207</sup> Des aryles magnésiens complexés au chlorure de lithium ont pu être nitrilés sélectivement avec de bons rendements. Les aromatiques riches en électrons donnent les meilleurs rendements. Deux ans plus tard, le groupe du Pr. Anbarasan a publié une méthode de cyanation directe par activation C-H en *ortho* d'un azacycle insaturé (Figure 100 - Équation 2).<sup>208</sup> Les rendements sont variables et aucune tendance ne peut être extrapolée, que ce soit d'un point de vue stérique ou électronique. Enfin, pour dernier exemple, l'équipe du Pr. Minakata a développé une méthode d'hydroboration/cyanation *in situ* des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (Figure 100 - Équation 3).<sup>209</sup> L'alkylation des énolates de bore se produit avec un rendement supérieur à 80% dans la majorité des cas. Un seul exemple utilisant un borane chiral, le diisopinocampféylborane, est mentionné mais la cyanation avec NCTS n'a fourni aucun produit contrairement au TsCN qui lui, a donné 17% du produit attendu avec 94% *e.e.*



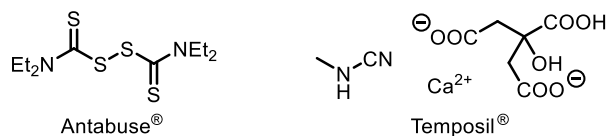


**Figure 100.** Utilisation de cyanamide comme agent de cyanation électrophile

En conclusion, la chimie des cyanamides est intéressante grâce notamment à sa capacité à réagir avec des espèces nucléophiles et électrophiles. Il est d'ailleurs facile de pouvoir utiliser cette propriété d'ambivalence en additionnant successivement les réactifs, permettant l'obtention de motifs complexes en une seule étape.

### 3.2.2 Chimie médicinale

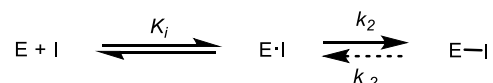
La première utilisation des cyanamides en chimie médicinale a visé l'alcoolisme chronique. Pendant de nombreuses années, le Disulfiram (Antabuse®) a été utilisé comme inhibiteur de l'acétaldéhyde déshydrogénase (AIDH) conduisant à l'accumulation de l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool, dans l'organisme.<sup>210</sup> La présence d'acétaldéhyde en grande quantité dans le corps provoque entre autres des céphalées, des maux de ventre ou des vomissements. L'inhibition de l'AIDH amplifie ces symptômes jusqu'à la dyspnée, tachycardie voire un malaise ce qui rend la moindre prise d'alcool désagréable pour l'individu. Il ne s'agit donc pas d'un traitement mais plus d'un moyen dissuasif envers la consommation d'alcool. Un des effets secondaires du Disulfiram était de provoquer une mauvaise haleine ou de fortes odeurs dans la transpiration puisque le composé était soufré. Les cyanamides, notamment le Carbimide calcique, ont pallié ce problème. La molécule a été commercialisée dès 1956 sous le nom de Temposil® (Figure 101).<sup>211</sup> Le sel de cyanamidure de calcium a lui aussi été utilisé comme traitement.<sup>212</sup> Son mode d'action a été découvert bien après et n'agit pas directement sur l'AIDH. Bien que le sel de cyanamidure soit métabolisé à 90% en acétylcyanamide, les 10% restants sont d'abord oxydés par la catalase en nitroxy et acide cyanhydrique, ce qui rend l'utilisation de CaNCN dangereuse pour l'individu.<sup>213</sup>



**Figure 101.** Médicaments contre l'alcoolisme

L'électrophilie des cyanamides a permis leur utilisation dans le développement d'inhibiteurs covalents. Ce type d'inhibiteurs est notamment retrouvé dans les traitements anti-infectieux et anticancéreux. Le premier exemple d'inhibition covalente est l'Aspirine en 1899.<sup>214</sup> Les inhibiteurs covalents ont mauvaise réputation malgré leurs avantages indéniables tels que des temps de demi-vie accrus, une meilleure affinité de liaison, une plus faible posologie nécessaire et un effet plus puissant comparé aux inhibiteurs non-covalents. Ces avantages leur confèrent une bonne part sur le marché mondial, générant plus de 33 milliards de dollars annuels. L'aversion dont ils sont victimes tient du fait que la présence de groupements électrophiles sur un médicament peut causer de sérieux problèmes de toxicité. Ces groupements sont en effet facilement transformés en métabolites pouvant causer des allergies ou stimuler une réponse immunitaire.<sup>215</sup>

Le mécanisme général de l'inhibition se déroule en deux temps et peut être résumé comme suit:

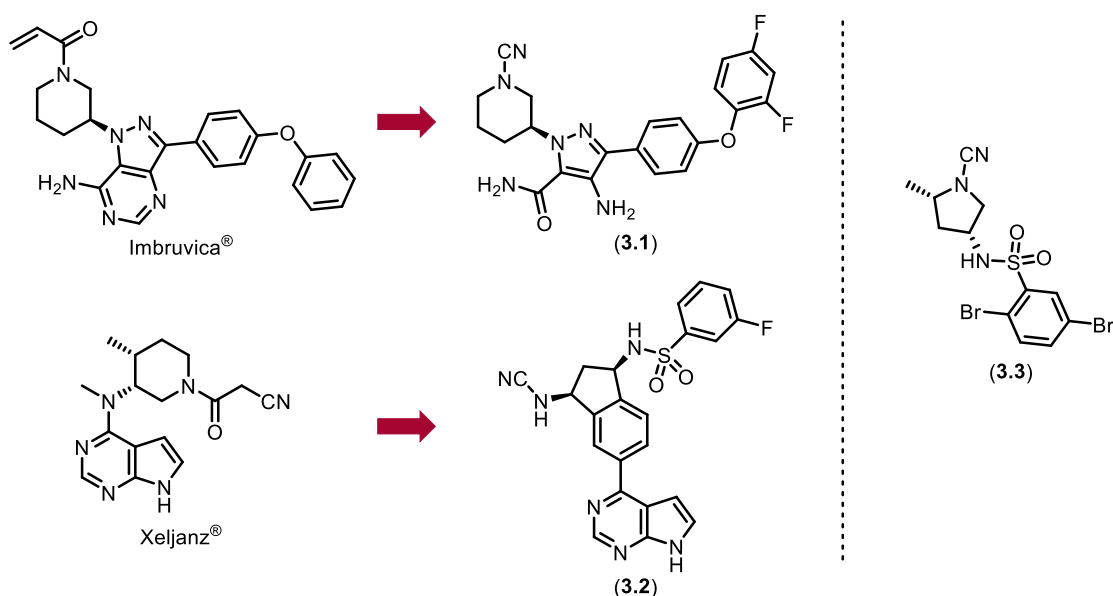


Le composé I doit d'abord se lier à la protéine cible E de façon non-covalente pour former le complexe E•I. Cette liaison crée un rapprochement entre le site électrophile et le site nucléophile de la protéine permettant la formation de la liaison covalente dans un second temps. La formation du complexe covalent E-I peut être réversible ou irréversible. Dans les deux cas extrêmes, si  $k_2$  est nul, alors aucune liaison covalente n'est formée et l'inhibition est non-covalente; si  $k_{-2}$  est nul, alors l'inhibition est covalente irréversible. L'étude de la pharmacocinétique des inhibiteurs covalents est donc plus complexe que les non-covalents.  $k_2$  et  $k_{-2}$  sont en effet des paramètres supplémentaires à prendre en compte, alors que dans le cas des inhibiteurs non-covalents, l'efficacité et la sélectivité peuvent être facilement mesurées par l'IC<sub>50</sub>. La sélectivité des inhibiteurs covalents quant à elle, repose sur les valeurs de  $K_i$  et  $k_2$  essentiellement.

Plusieurs exemples de développement d'inhibiteurs covalents contenant des cyanamides ont vu le jour même si aucun n'a pu être commercialisé jusqu'alors (Figure 102). Trois cibles principales peuvent être mentionnées, à savoir, BTK, JAK3 et la Cathepsine C. La BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) est une kinase très présente dans les cellules hématopoïétiques, notamment dans lymphocytes B. La régulation de l'activité de BTK peut permettre de traiter des maladies auto-immunes comme l'arthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux systémique. La BTK est aussi une cible contre le cancer car elle permet la prolifération des cellules cancéreuses. L'ibrutinib (Imbruvica®) est un inhibiteur covalent irréversible de cette protéine et est commercialisé comme traitement contre la leucémie lymphoïde chronique. Le développement d'un inhibiteur covalent réversible **3.1** a été rapporté en 2013 du fait de la mauvaise sélectivité de l'ibrutinib (Imbruvica®) envers d'autres kinases causant des effets secondaires indésirables.<sup>216,217</sup> Le composé **3.1** possède d'excellentes propriétés pharmaceutiques *in vitro* et *in vivo*. Grâce au remplacement de l'acrylamide par une cyanamide, la réversibilité de la liaison covalente a permis une diminution de la cytotoxicité et une excellente sélectivité envers BTK parmi 51 autres kinases présentes dans le sang humain. L'autre cible prépondérante est une famille de tyrosines kinases intracellulaires qui jouent un rôle majeur dans la communication hormonale, les JAK (Janus kinases). Un dérèglement de leur activité peut provoquer l'apparition de maladies auto-immunes, de cancers ou des inflammations. Les JAK ont une bonne homologie entre elles et partagent aussi des séquences avec les interleukines ce qui rend la sélectivité de JAK3 difficile. Le tofacitinib (Xeljanz®) a été approuvé en 2012 par la FDA dans le traitement contre l'arthrite rhumatoïde.<sup>218</sup> Le développement d'un nouvel inhibiteur plus performant et sélectif de JAK3 a conduit les auteurs à utiliser une cyanamide comme site électrophile lors de la RSA. Malgré l'amélioration de la sélectivité et de la stabilité du composé **3.2**, sa faible activité dans les essais *in vitro* du sang humain a empêché la continuation du projet. La dernière cible notable est la famille des cathepsines qui sont des protéases et se comptent au nombre de 11. Elles sont impliquées dans la dégradation des protéines à un résidu spécifique et sont responsables du renouvellement cellulaire. La cathepsine C est responsable là encore de l'arthrite ou d'autres maladies inflammatoires. L'inhibition de la cathepsine C pourrait traiter les maladies telles que la fibrose kystique ou la maladie pulmonaire obstructive chronique. Alors que des inhibiteurs de cette

protéine avaient déjà été rapportés, le groupe du Dr. Lainé a publié en 2010 le premier inhibiteur covalent non-peptidique **3.3** de la cathepsine C.<sup>219</sup> Malheureusement le composé a rencontré des difficultés de biodisponibilité et un temps de demi-vie trop court pour pouvoir en faire un candidat médicament.

Toutes ces molécules réagissent avec un résidu cystéine des protéines cibles et forment donc un complexe covalent isothiourée. L'intérêt grandissant pour les inhibiteurs covalents et le début de développement de ce genre de composés à base de cyanamide pourraient amener ce groupement fonctionnel à être mis en avant dans des applications thérapeutiques futures.



**Figure 102.** Exemples de développement d'inhibiteurs covalents possédant des cyanamides

### 3.3 Synthèse des cyanamides

Il existe très peu de méthodes de synthèse des cyanamides. Elles peuvent être regroupées en 3 catégories: l'alkylation de la cyanamide d'hydrogène, la cyanation des amines, et les réarrangements comme la déshydratation des urées et amidoximes. La dernière stratégie jusqu'alors inexploitée est la dégradation des tétrazoles, objectif principal de ce projet.

### 3.3.1 Alkylation des cyanamides

Traditionnellement, les cyanamides substituées ont été obtenues par alkylation du sel de calcium ou de la cyanamide disodique par Vliet en 1924 (Figure 103 - Équation 1).<sup>220</sup> Néanmoins cette méthode est limitée aux cyanamides symétriques disubstituées. En effet, arrêter la réaction à la monoalkylation est difficile car les cyanamides monosubstituées sont plus nucléophiles et acides que les non-substituées. Les procédés de formation des cyanamides disubstituées ont évolué au cours du temps, avec par exemple les travaux du Pr. Mantegani qui ont permis l'alkylation à température ambiante (Figure 103 - Équation 2),<sup>221</sup> ou bien le brevet de Mihailovski et son utilisation de la catalyse par transfert de phase.<sup>222</sup> Des cas de monoalkylation ont été rapportés lorsque des groupements électroattracteurs étaient incorporés, tels que des acyles.<sup>223</sup> En une seule occasion, le groupe du Pr. Sharpless a rapporté la monoalkylation du sel de cyanamide de potassium avec 84% de rendement (Figure 103 - Équation 3).<sup>224</sup>

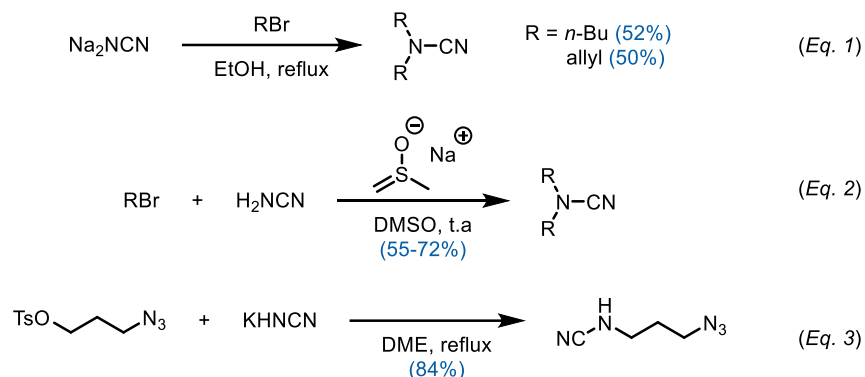
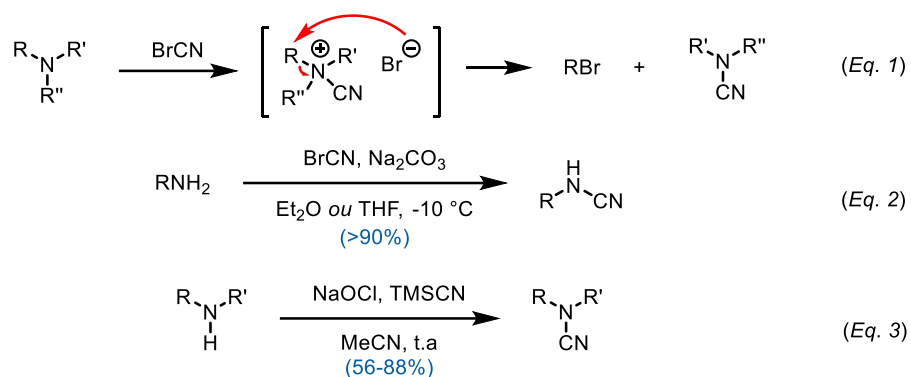


Figure 103. Exemples d'alkylation de cyanamides

### 3.3.2 Cyanation des amines

La cyanation des amines est un autre moyen pratique et direct de formation des cyanamides. Elle peut être de nature électrophile où une espèce " $^+\text{CN}$ " est transférée, ou nucléophile avec l'anion cyanure. La cyanation électrophile des amines tertiaires a été rapportée pour la première fois en 1900 par von Braun.<sup>225</sup> La réaction originale se produisait entre une amine tertiaire et le bromure cyanogène pour former un intermédiaire tétraalkylammonium (Figure 104 - Équation 1). Ensuite, le bromure ainsi libéré attaque un des groupements alkyles et libère la cyanamide disubstituée par  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Par rapport aux méthodes vues précédemment, cette formation des cyanamides permet

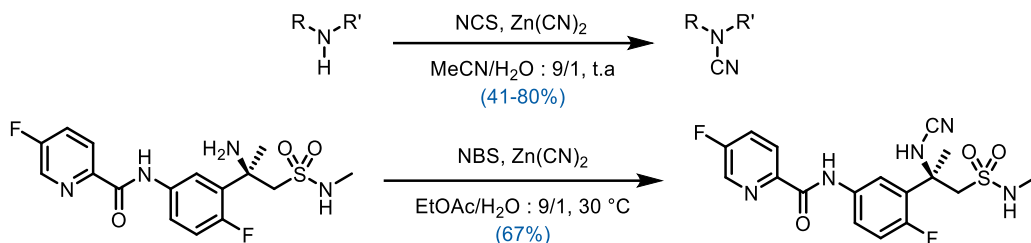
d'avoir deux substituants différents. L'attaque du brome n'est cependant que peu sélective et la différenciation entre les groupements alkyles est faible, un mélange de produits est donc souvent obtenu. D'autres sources de  $^+\text{CN}$  ont par la suite été utilisées à cause de la toxicité du bromure cyanogène. Dans le cas des amines primaires et secondaires, le sous-produit de la réaction est l'acide bromhydrique. Dans ce cas, une base doit être utilisée sans quoi le rendement de la réaction est plafonné à 50% à cause de la désactivation de l'amine sous la forme de son sel bromhydrate. En 1976, le groupe du Pr. Harrison a rapporté la cyanation d'amines primaires dans un solvant étheré à froid et en utilisant le carbonate de sodium comme neutralisateur d'acide (Figure 104 - Équation 2).<sup>226</sup> La plupart des rendements obtenus sont supérieurs à 90%.



**Figure 104.** Exemples de cyanation électrophile

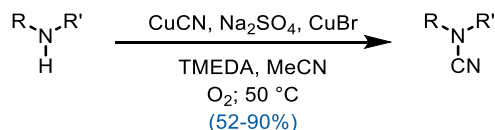
La source de  $^+\text{CN}$  peut également être formée *in situ* comme l'a rapporté le Pr. Chen (Figure 104 - Équation 3).<sup>227</sup> Le chlorure cyanogène est en effet formé lorsque l'hypochlorite de sodium réagit avec le TMSCN. Plusieurs amines secondaires ont par la suite été transformées en cyanamides correspondantes avec de bons rendements, y compris les anilines qui sont moins réactives que les amines aliphatiques. La dernière réaction de cyanation électrophile ayant vu le jour a été développée par une équipe du groupe Merck Process en 2019 (Figure 105).<sup>228</sup> La méthode consiste en l'oxydation du dicyanure de zinc par le N-chlorosuccinimide (NCS). Cette méthode a pour but d'éviter la manipulation des halogénures cyanogènes. Les auteurs se sont aperçus que les deux entités CN du  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  sont transférées au cours de la réaction, permettant l'utilisation de seulement 0.5 équivalent du sel. Une étude mécanistique leur a permis de conclure que l'espèce réactive est effectivement  $\text{ClCN}$ , notamment lors d'expériences de couplage croisé. Cette méthode a permis la synthèse d'un intermédiaire avancé du Verubecestat où seule l'amine a réagi

avec 67% de rendement. La publication de cette réaction, en 2019 et par des industriels, indique que malgré la connaissance des cyanamides depuis 1851, les besoins de synthèse de ce groupement fonctionnel sont toujours d'actualité et nécessaires.



**Figure 105.** Méthode de cyanation des amines selon Merck Process

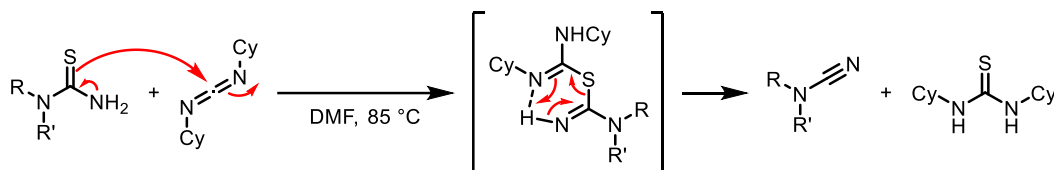
Les méthodes de cyanation nucléophile sont moins courantes et moins utilisées malgré la diversité des sources d'ions cyanures. En effet, les amines étant de base nucléophiles, il faut d'abord les convertir en espèces électrophiles pouvant ensuite accepter la substitution par un ion cyanure. Le premier rapport de cyanation nucléophile a été fait par Berg en 1893.<sup>229</sup> Quelques chloramines, notamment disubstituées, ont été traitées avec du cyanure de potassium dans l'éthanol pour former les cyanamides correspondantes. Aucun rendement n'est mentionné dans la publication originale. En 2014, l'équipe du Pr. Cheng a rapporté l'utilisation de cuivre dans la cyanation d'amines secondaires (Figure 106).<sup>230</sup> Les conditions employées se rapprochent de celles du couplage de Chan-Lam à la différence que l'acide boronique est remplacé par CuCN. L'absence de CuBr conduit à une légère diminution du rendement. Même si le rôle de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> est inconnu, son utilisation comme additif provoque une hausse du rendement d'environ 25%. La plupart des amines criblées sont des amines cycliques et aucun exemple comprenant une aniline n'est présenté.



**Figure 106.** Exemple de cyanation nucléophile des amines secondaires

### 3.3.3 Réarrangement

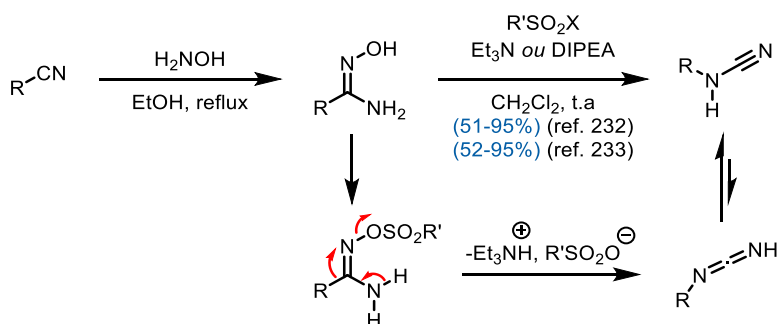
Un moyen indirect d'obtention des cyanamides a été rapporté en 1970 par Wragg.<sup>231</sup> La méthode met en jeu des thiourées comportant au moins 2 atomes d'hydrogène sur un des azotes avec le dicyclohexylcarbodiimide (DCC). La thiourée se fixe sur le carbone du carbodiimide par son atome de soufre et à la suite de deux transferts d'hydrogènes successifs, la cyanamide est formée conjointement avec la dicyclohexylthiourée (Figure 107).



**Figure 107.** Formation de cyanamides à partir de thiourées

L'auteur mentionne que le rendement des cyanamides obtenu est faible compte tenu de la polymérisation de ces dernières en dicyandiamides (dimère) ou en dérivés de la mélamine (trimère). Cependant, l'obtention de la dicyclohexylthiourée en bons rendements indique que la réaction est efficace et non réversible. Cette découverte a été faite par accident et aucune tentative d'optimisation n'a été rapportée depuis.

Des cyanamides monosubstituées ont pu être obtenues en deux étapes à partir du nitrile correspondant.<sup>232,233</sup> La première étape est la conversion du nitrile en amidoxime par addition de l'hydroxylamine. Ensuite, le groupement OH est converti en sulfonate (*p*-TsCl, *o*-NsCl ou SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>) et en présence de base, le groupement alkyle migre sur l'atome d'azote et libère le sulfonate. Ce réarrangement, similaire à Beckmann, est connu sous le nom de Tiemann.



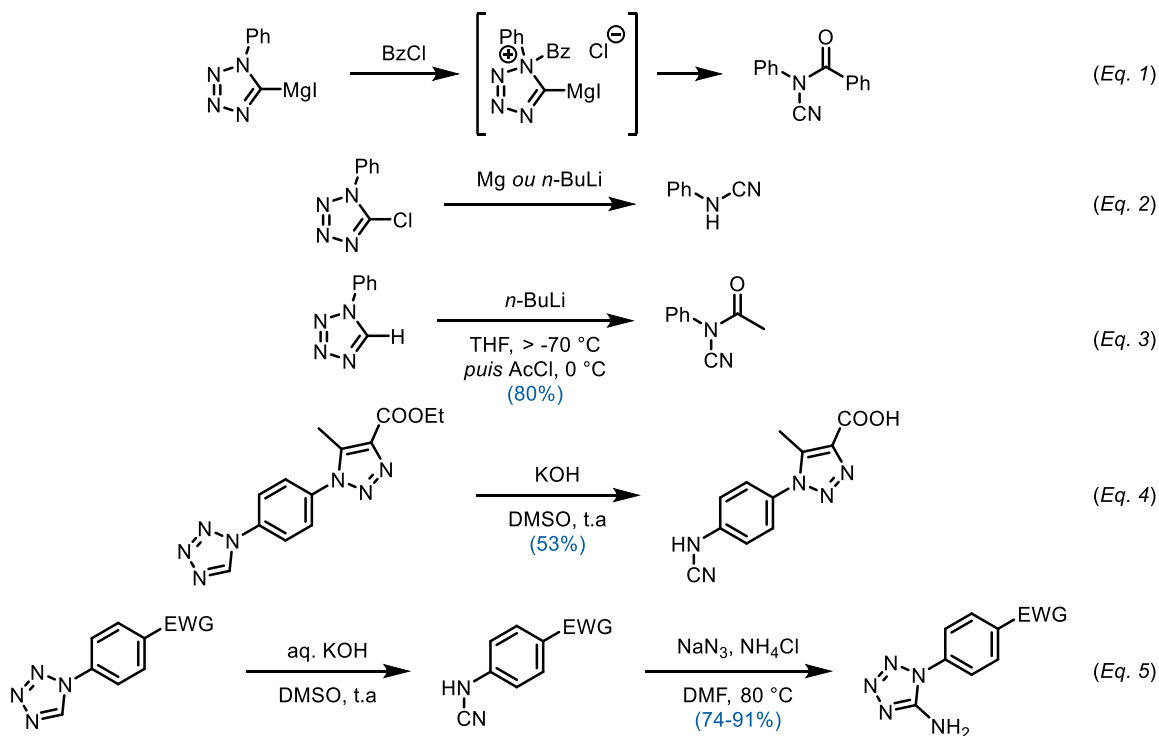
**Figure 108.** Synthèse de cyanamides par le réarrangement de Tiemann



Les rendements sont bons dans les deux publications, notamment avec les anilines. Si l'amidoxime est N-substituée et non NH<sub>2</sub>, alors le produit usuel de la réaction de Tiemann, l'urée, est obtenu.

### 3.3.4 Précédents de dégradation des tétrazoles

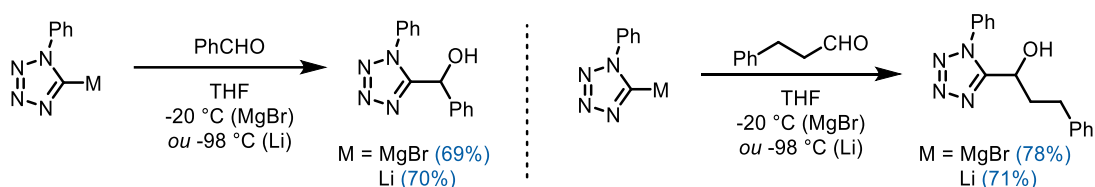
La dégradation des tétrazoles en cyanamides a été rapportée pour la première fois par Stollé en 1932 (Figure 109 - Équation 1).<sup>234</sup> Puis ont suivi Kauer et Sheppard en 1967 (Figure 109 - Équation 2).<sup>235</sup> En 1971, Raap a décrit la dégradation du 1-phényl-5-lithio-tétrazole en N-phénylcyanamide à une température supérieure à -70 °C (Figure 109 - Équation 3).<sup>98</sup> La publication avait pour sujet d'étudier la réactivité du 5-lithiotétrazole notamment à des fins d'alkylation. De la même manière, le clivage du cycle tétrazole a été rapporté par le groupe du Pr. Obushak lors de la saponification d'un ester par de l'hydroxyde de potassium dans le DMSO à température ambiante (Figure 109 - Équation 4).<sup>236</sup> Ces deux exemples décrivent la formation de cyanamide comme secondaire et non désirée.



**Figure 109.** Exemples historiques de la décomposition des tétrazoles en cyanamides

Enfin, l'équipe du Pr. Gaponik a rapporté en 1990 l'obtention d'aryles cyanamides à partir de phénylène *bis*-tétrazole-1*H* (Figure 109 - Équation 5).<sup>237</sup> La déficience en électrons du cycle aromatique facilite le processus de dégradation du tétrazole. Cette réaction a par la suite été utilisée dans la formation d'aryles aminotétrazoles à partir des cyanamides ainsi obtenues avec de bons rendements.<sup>238</sup>

Depuis 1971, seul un exemple trouvé dans la littérature adresse le problème d'une telle dégradation. Un article publié par une équipe d'Amgen en 2012 rapporte l'utilisation de différents contre-ions (K, MgX, ZnX) dans la stabilisation des 5-métallotétrazoles.<sup>239</sup> Il s'agit donc de l'objectif contraire à celui de ce chapitre, à savoir, d'éviter la réaction de dégradation en cyanamide pour former des dérivés  $\alpha$ -hydroxytétrazoles. Le protocole de Satoh et Marcopoulos présenté au chapitre 1 nécessitait une température proche de -100 °C ce qui limite les possibilités d'applications à grande échelle.<sup>101</sup> En utilisant des cations plus gros, le groupe de Wiedemann a démontré que le temps de demi-vie était augmenté à 3h à -20 °C pour MgBr et jusqu'à 20h à -40 °C. Cette stabilisation leur a permis de synthétiser des composés dans des conditions plus faciles à mettre en place, avec des rendements comparables (Figure 110).



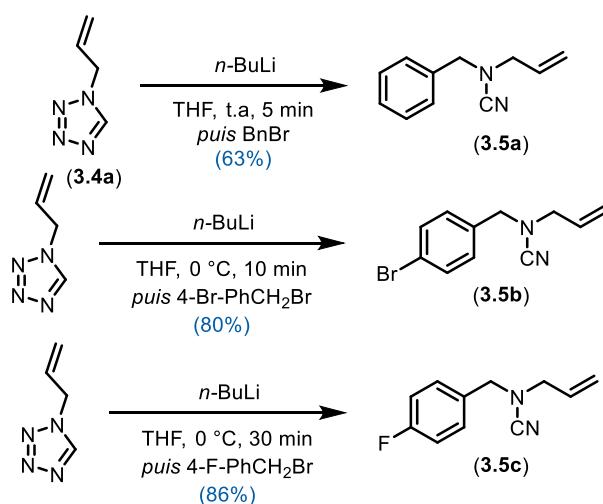
**Figure 110.** Exemples d'additions des 5-métallotétrazoles

Compte tenu des applications diverses des cyanamides et de leur importance en synthèse organique, l'idée d'utiliser la dégradation des tétrazoles a germé. L'avantage que confère une telle méthode serait de s'affranchir de toute source de cyanure et ce, à chaque étape du procédé.

### 3.4 Optimisation des conditions réactionnelles

Grâce aux précédents trouvés dans la littérature, l'établissement des conditions optimales de dégradation des tétrazoles en cyanamides a été rapide. Les premières expériences d'exploration

ont été faites à partir de l'allyle tétrazole **3.4a**. La première réaction a été lancée à température ambiante afin d'augmenter la cinétique de la dégradation du tétrazole lithié. Cinq minutes ont suffi pour obtenir 63% de la cyanamide benzylée **3.5a**. Cependant, la réaction était exothermique et les autres essais ont par conséquent été faits à 0 °C en augmentant le temps alloué à la dégradation. Le rendement obtenu entre les cyanamides **3.5b** et **3.5c** est comparable et il a par conséquent été déterminé que 30 min à 0 °C étaient suffisantes pour avoir une conversion complète.

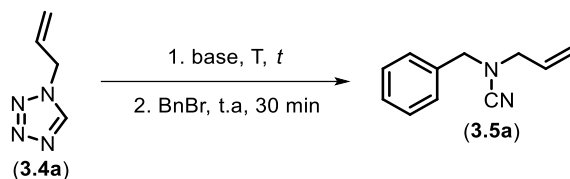


**Figure 111.** Premières expériences de dégradation des tétrazoles

Comme les substrats étaient différents dans l'exploration de la viabilité de la réaction, une étude plus systématique portée sur l'influence du solvant et de la base notamment a été mise en place. Après l'ajout de l'électrophile, la réaction a été agitée 30 min à température ambiante puis le 1,3,5-triméthoxybenzène a été ajouté solide dans le but de déterminer un rendement par RMN *via* un étalon interne. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 15. Le premier facteur gardé constant est la base, le *n*-butyllithium en quantité stœchiométrique. L'obtention de **3.5a** avec 71% de rendement en seulement 5 min indique à quel point les 5-lithiotétrazoles sont instables à température ambiante (entrée 1). Comme vu précédemment, raccourcir le temps de réaction en deçà de 30 min à 0 °C implique une légère baisse du rendement (entrées 2-4). Les autres solvants éthers ont fait chuter drastiquement l'efficacité de la réaction (entrées 5-7). Le résultat obtenu pour le 2-méthyltétrahydrofurane est surprenant puisque ce solvant est souvent

utilisé comme analogue du THF. Le mauvais résultat obtenu avec le méthyle *tert*-butyléther (MTBE) peut-être expliqué par la faible solubilité des composés conduisant à une suspension épaisse.

**Tableau 15.** Optimisation des conditions de dégradation du tétrazole



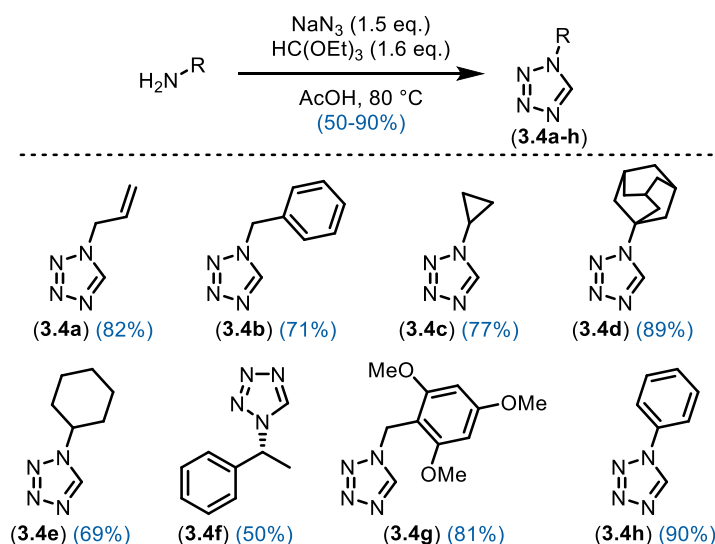
Entrée	Base	T (°C)	Solvant	t (min)	Rdt (%)
1	<i>n</i> -BuLi	t.a	THF	5	71
2	<i>n</i> -BuLi	0	THF	5	61
3	<i>n</i> -BuLi	0	THF	10	68
<b>4</b>	<b><i>n</i>-BuLi</b>	<b>0</b>	<b>THF</b>	<b>30</b>	<b>78</b>
5	<i>n</i> -BuLi	0	Et <sub>2</sub> O	30	11
6	<i>n</i> -BuLi	0	2-Me-THF	30	35
7	<i>n</i> -BuLi	0	MTBE	30	8
8	<i>t</i> -BuOK	0	THF	5	57
9	<i>t</i> -BuOK	0	THF	30	55
<b>10</b>	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<b>0</b>	<b>Et<sub>2</sub>O</b>	<b>30</b>	<b>69</b>
11	<i>t</i> -BuOK	0	2-Me-THF	30	18
12	<i>t</i> -BuOK	0	MTBE	30	12
13	<i>t</i> -BuOLi	0	Et <sub>2</sub> O	30	61

En sachant que la dégradation a pu être initiée par le *tert*-butylate de potassium, cette base a par la suite été utilisée et est avantageuse dans la mesure où son pKa est bien plus faible que *n*-BuLi, ce qui pourrait se traduire par une meilleure (chimio)sélectivité dans des applications futures. Après 5 min dans le THF, le rendement est effectivement plus faible qu'avec *n*-BuLi (entrée 8), témoignant la meilleure stabilité du 5-potassiotétrazole vis-à-vis du 5-lithiotétrazole.<sup>239</sup> Contrairement au *n*-BuLi, l'éther diéthylique s'est avéré plus efficace que le THF dans ce cas, mais

le rendement maximal obtenu avec *t*-BuOK reste plus faible (entrées 9-10). Les autres solvants étherés sont eux-aussi préjudiciables à la réaction (entrées 11-12). Enfin, *t*-BuOLi a été testé, pouvant être considéré comme un hybride des deux bases utilisées précédemment. Le rendement obtenu est légèrement inférieur à celui de *t*-BuOK mais reste néanmoins dans le même ordre de grandeur (entrée 13). Les conditions optimales retenues pour les deux bases sont finalement similaires au solvant près. Par souci d'efficacité, si le substrat le permet, l'utilisation de *n*-BuLi dans le THF est préconisée. Une série de composés a par ailleurs été synthétisée dans ces conditions.

### 3.5 Synthèse d'une bibliothèque de composés

Les tétrazoles N-substitués ont été synthétisés selon un protocole modifié du Pr. Gaponik.<sup>79</sup> La procédure originale est conservée mais le traitement aqueux a été modifié afin d'avoir un composé avec une pureté suffisante sans avoir recours à une purification sur silice. Les rendements sont supérieurs à 70% en général (Figure 112). La synthèse du tétrazole **3.4d** permettra d'étudier l'effet de l'encombrement stérique lors du parachèvement avec un électrophile.

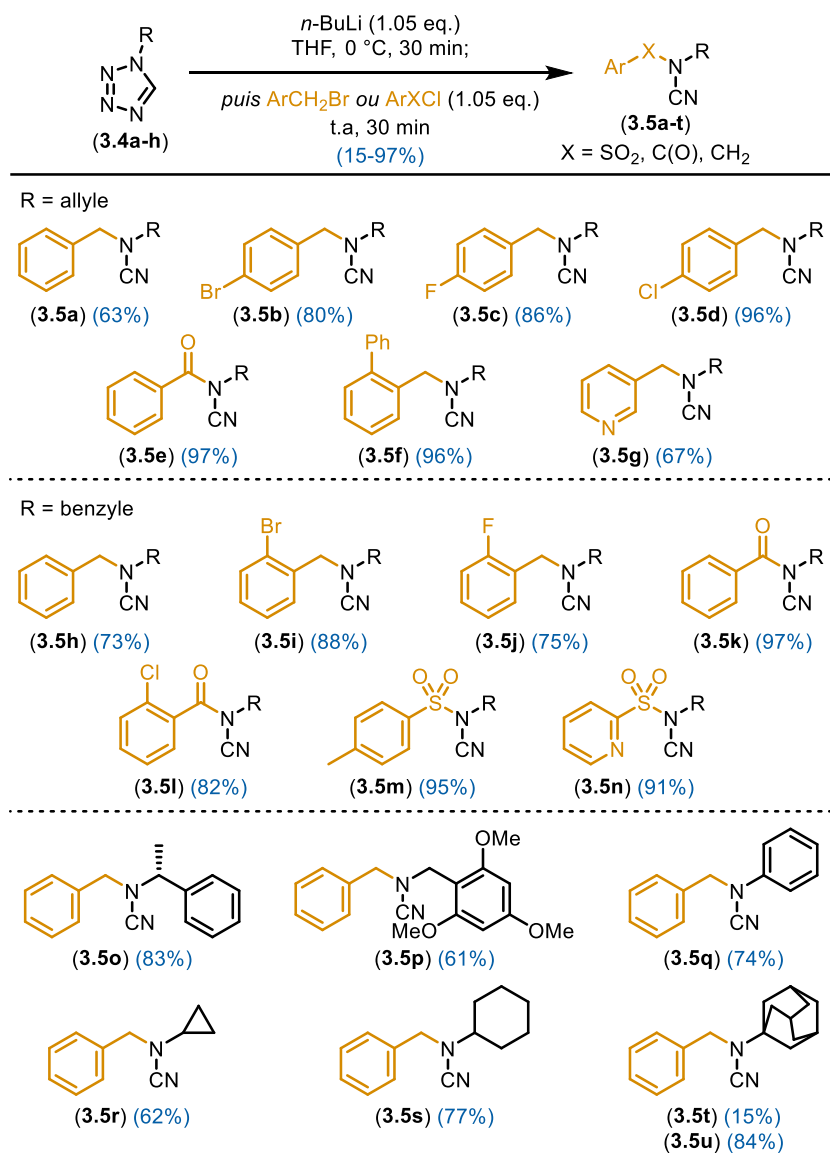


**Figure 112.** Synthèse des précurseurs tétrazoles N-substitués

Le tétrazole énantiopur **3.4f** a pu être obtenu à partir de la (*R*)- $\alpha$ -méthylbenzylamine afin de savoir si aucune épimérisation n'a lieu lors de la dégradation du cycle compte tenu de l'utilisation d'une

base forte. Enfin le tétrazole **3.4h** peut servir dans l'exemple de formation de cyanamides aromatiques, qui comme présenté précédemment, peut s'avérer difficile.

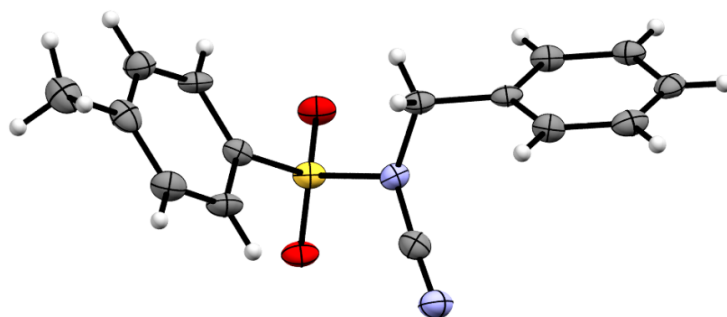
Toutes les cyanamides synthétisées dans ce projet sont dessinées à la Figure 113. De légers excès de réactifs ont été employés pour assurer une conversion complète du tétrazole de départ sans trop s'éloigner d'une réaction stœchiométrique.



**Figure 113.** Synthèse des cyanamides disubstituées par la dégradation des tétrazoles

L'allyle tétrazole **3.4a** a d'abord été utilisé pour synthétiser 7 dérivés d'allyle cyanamide. La présence d'un halogène en *para* du benzyle semble améliorer le rendement de la réaction, avec

le dérivé chloré **3.5d** fournissant le meilleur résultat. Un excellent rendement de 97% a également été obtenu avec le chlorure de benzoyle comme électrophile et conduisant à l'acyle cyanamide **3.5e**. Ce résultat peut être comparé à celui rapporté par le Pr. Cui où 4 étapes ont été nécessaires en partant de l'acide benzoïque.<sup>206</sup> Le rendement de **3.5e** n'est pas donné, mais un composé apparenté a été obtenu avec seulement 48% de rendement. La présence d'un groupement légèrement encombré en *ortho* du benzyle ne diminue pas l'efficacité de l'attaque nucléophile du cyanamide (**3.5f**). Enfin, le dérivé du nicotinate de benzyle **3.5g** a été obtenu avec un rendement similaire au cycle phényle et suggère que des cyanamides possédant des hétéroaromatiques peuvent être synthétisées par cette méthode. Les cyanamides benzylées ont également été obtenues avec d'excellents rendements (**3.5h-3.5n**). La synthèse de l'acyle cyanamide **3.5k** a été rapportée par l'équipe du Pr. Malacria *via* la cyanation de la benzylbenzamide par BrCN avec 65% de rendement.<sup>240</sup> Sans compter l'étape de formation de la benzylbenzamide, ce rendement est déjà légèrement inférieur à celui obtenu par la dégradation des tétrazoles (67% sur 2 étapes). Deux N-cyano-sulfonamides **3.5m-n** ont été synthétisées avec des rendements supérieurs à 90%. Seule la cyanamide **3.5m** a pu être cristallisée et analysée aux rayons X. Le cliché nous montre que les atomes NCN présentent une déviation à peine visible avec un angle de 177.1° plutôt qu'un enchainement strictement linéaire théorique de 180°. Cette légère inflexion a été rapportée à 5° en moyenne mais varie en fonction des substituants.<sup>241</sup>

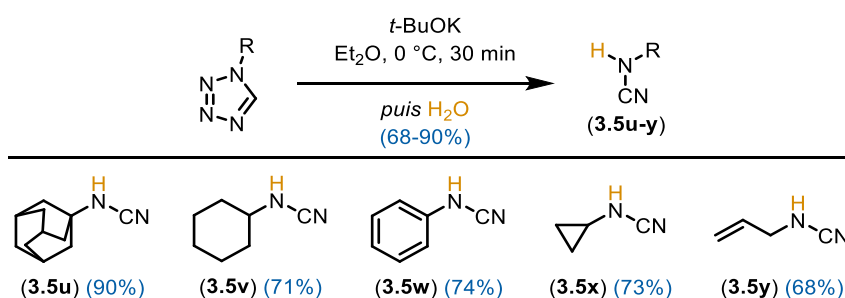


**Figure 114.** Structure cristallographique de **3.5m**

D'autres cyanamides à partir des différents tétrazoles synthétisés au préalable ont été obtenues en utilisant le bromure de benzyle comme électrophile. La phénylcyanamide **3.5q** a été synthétisée par cyanation de la phénylbenzylamine au sein du groupe du Pr. Chen avec 63% de rendement.<sup>227</sup> La méthode développée par Merck a permis son obtention avec 77% de

rendement.<sup>228</sup> Ainsi, le procédé présenté ici donne des résultats au moins comparables à ceux dans la littérature. Le seul échec rencontré lors de l'étude de l'étendue de la réaction a été celui de l'adamantyle tétrazole. La cyanamide benzylée **3.5t** correspondante a été obtenue avec seulement 15% de rendement. Cependant, ce mauvais rendement peut être expliqué par l'encombrement stérique du tricycle saturé qui a empêché la réaction de S<sub>N</sub>2 de se faire puisque 84% de la cyanamide non-alkylée **3.5u** ont été récupérés.

Les cyanamides monosubstitués **3.5u-y** ont pu être synthétisés en utilisant l'eau comme espèce électrophile. Les conditions de réaction développées pour *t*-BuOK ont été employées pour éviter d'introduire de l'eau dans un ballon contenant du *n*-butyllithium, même en faible quantité. Les rendements sont légèrement moins bons à l'instar de ce qui avait été observé lors de l'optimisation des conditions réactionnelles. Cependant, les composés ont pu être obtenus avec un rendement supérieur à 70% dans la plupart des cas. Seul un traitement aqueux légèrement acide (pH = 6) est nécessaire pour avoir un composé pur. L'acidité de la phase aqueuse peut jouer un rôle primordial dans le cas des cyanamides acides tel que **3.5w**. En effet, à pH = 12, seulement 6% du composé ont été récupérés, contre 74% à pH = 6. À l'inverse, descendre trop bas en pH peut induire l'hydrolyse de la cyanamide en urée correspondante.<sup>242</sup> Le composé **3.5u** a été obtenu avec un excellent rendement, confirmant ainsi que le mauvais résultat pour **3.5t** est effectivement dû à la réaction de substitution.



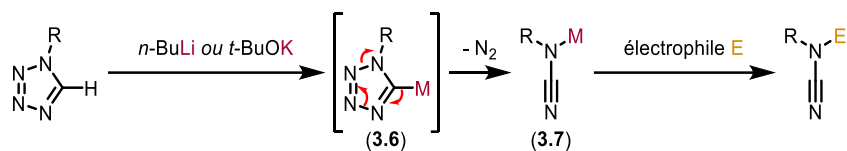
**Figure 115.** Synthèse de cyanamides monosubstitués par la dégradation des tétrazoles

### 3.6 Isolement des sels alcalins de cyanamide et études de la réactivité

Le mécanisme de la dégradation des 5-métallotétrazoles est simple et a été proposé dès 1967.<sup>235</sup> Après abstraction de l'hydrogène sur le carbone C5 par une base forte, le tétrazolate **3.6** subit



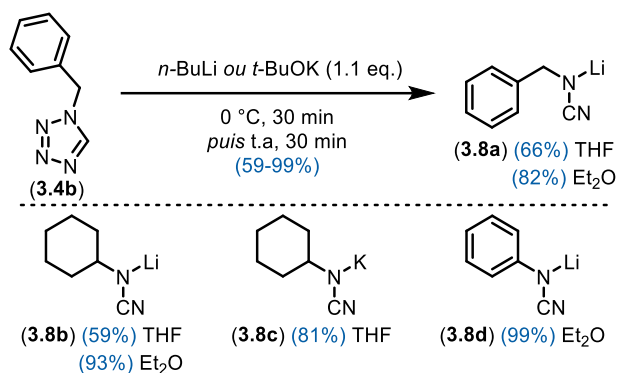
une rétrocyclisation [3+2] relarguant une molécule de diazote pour ainsi former le sel de cyanamidure **3.7** qui est ensuite piégé par un électrophile (Figure 116).



**Figure 116.** Mécanisme de la décomposition des 5-métallotétrazoles en cyanamides

Le sel alcalin **3.7** est intéressant s'il est stable et isolable car il permettrait l'obtention rapide de cyanamides disubstituées selon les électrophiles utilisés. L'étape de la dégradation du tétrazole n'aurait donc pas à être mise en place au laboratoire à chaque fois et cela représenterait un gain de temps considérable. Aucun précédent d'isolement de ce type de sel n'a été rapporté jusqu'alors.

La première tentative d'isolement a mis en jeu l'allyle tétrazole **3.4a** avec un équivalent de *n*-BuLi à 0 °C dans le THF pendant 1h. Après évaporation du milieu réactionnel, la RMN du brut a indiqué la formation du produit sans conversion totale du tétrazole. Le brut a ensuite été engagé dans une réaction de S<sub>N</sub>2 avec le bromure de benzyle dans le THF à température ambiante pour obtenir seulement 10% de la cyanamide disubstituée **3.5a**. Un excès de base (1.1 eq.) a par la suite été utilisé pour s'assurer de la conversion complète du tétrazole. Également, le milieu a été agité 30 min à température ambiante pour accélérer la réaction. Une suspension a alors été observée et plutôt que d'évaporer le solvant, celui-ci fut refroidi à 0 °C puis filtré. Le solide obtenu a été lavé avec de l'éther froid puis séché. Ce protocole a servi dans la synthèse de plusieurs sels dont les rendements sont récapitulés à la Figure 117. L'éther diéthylique s'est avéré être un meilleur solvant dans l'isolement des sels de cyanamidures car ces derniers sont assez solubles dans le THF. En effet une augmentation du rendement supérieure à 20% a été observée pour les composés **3.8a** et **3.8b**. L'insolubilité des sels dans l'éther est probablement la cause des mauvais rendements obtenus lors des expériences d'alkylation *in situ* avec ce solvant.



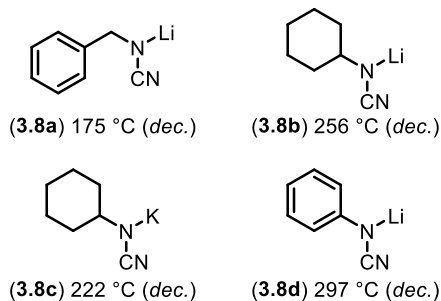
**Figure 117.** Isolement des sels de cyanamidures

La synthèse de **3.8b** a pu être faite sur une échelle de 11.5 mmol soit un peu moins de 2 grammes de tétrazole de départ. Le rendement de 93% obtenu indique alors qu'une application en synthèse organique peut être envisagée à partir de ces sels.

### 3.6.1 Caractéristiques spectrales et physico-chimiques

#### 3.6.1.1 Aspect physique

Tous les sels ont été obtenus sous la forme de solides amorphes et les tentatives de cristallisation ont été infructueuses. Les poudres sont blanches ou légèrement beiges, couleur qui provient du  $n\text{-BuLi}$  essentiellement et témoigne donc d'une légère impureté (Figure 118). Ces solides sont stables à température ambiante et non-hygroscopiques à l'exception de **3.8c**. La stabilité à l'état solide est même importante puisque lors de la mesure des points de fusion, aucun produit n'a réellement fondu mais les poudres sont devenues marron et se sont décomposées instantanément. La température de décomposition est d'ailleurs extrêmement élevée, notamment pour **3.8d** qui culmine à 297 °C (Figure 118).



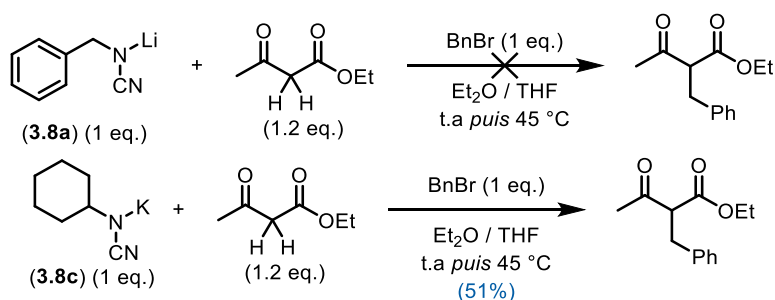
**Figure 118.** Points de fusion des sels et aspect de **3.8b**

### 3.6.1.2 Spectre Infra-Rouge

Les spectres IR des sels ne possèdent pas la bande caractéristique d'une triple liaison C-N qui est décrite comme peu intense dans l'intervalle 2260-2222  $\text{cm}^{-1}$ . Les cyanamides disubstituées **3.5a-t** possèdent toutes une forte bande vers 2200  $\text{cm}^{-1}$ , la valeur dévie très peu quels que soient les substituants de la molécule. Les sels ont quant à eux, une bande proche des 2100  $\text{cm}^{-1}$  qui pourrait tout à fait correspondre à celle des carbodiimides  $\text{N}=\text{C}=\text{N}$  (2145-2120  $\text{cm}^{-1}$ ). En effet, il a été rapporté que les sels de  $\text{CdNCN}$  et  $\text{MgNCN}$  ont des valeurs plus proches de 2100  $\text{cm}^{-1}$ , 2113 et 2114  $\text{cm}^{-1}$  respectivement, que de 2200  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>243</sup> Au contraire, la cyanamide d'hydrogène a sa bande à 2225  $\text{cm}^{-1}$ . La vibration du groupement cyano dépend donc fortement de l'état salin ou neutre de la cyanamide. Ainsi, il est probable que la forme carbodiimide soit la forme mésomère prépondérante des sels **3.8a-d** à l'état solide.<sup>244</sup>

### 3.6.1.3 Estimation de la basicité

Deux réactions de C-alkylation ont été essayées afin d'avoir une idée approximative du pKa des sels de cyanamidures. L'acétoacétate d'éthyle a été utilisé comme composé énolisable car son pKa est faible et a été mesuré à 14.2 dans le DMSO.<sup>171</sup> Les sels de cyanamidures **3.8a** et **3.8c** ont été agités quelques minutes avec le composé 1,3-dicarbonylé avant que l'électrophile ne soit introduit (Figure 119). Aucune réaction n'a été observée en utilisant le sel **3.8a** alors que 51% du produit monoalkylé ont pu être isolés avec **3.8c**. Aucune trace de dialkylation n'a été observée et une partie de l'acétoacétate d'éthyle a été récupérée après purification, conduisant à un rendement de 77% si la conversion de l'acétoacétate d'éthyle est prise en compte.



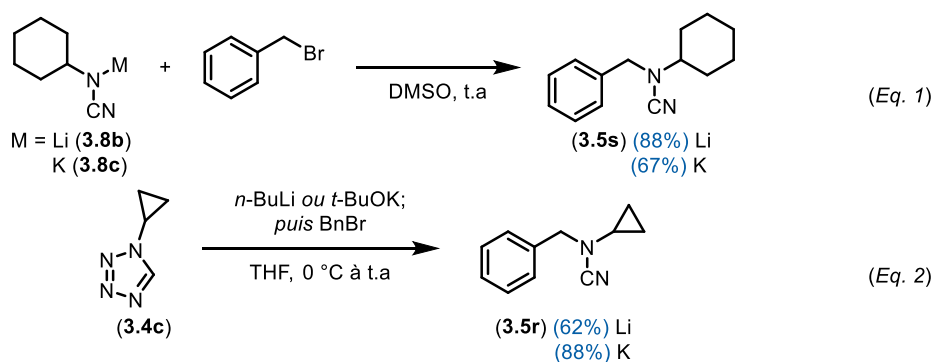
**Figure 119.** Expériences de C-alkylation avec les sels de cyanamidure

Compte tenu que la réaction n'a pas été totale, il est probable que le pKa de la cyanamide **3.8c** soit supérieur et proche de 14. Un pKa bien plus élevé aurait conduit à la déprotonation complète ce qui aurait amené, au moins théoriquement, à un rendement proche de 100%. À cause de la présence du groupement cyano, le pKa des cyanamidures est bien plus faible que celui des amidures comme LiHMDS par exemple. Si le pKa avait été légèrement plus élevé, l'utilisation de ces sels en tant que base aurait été commode dans la mesure où la majorité des bases fortes sont très réactives, nécessitent des conditions de stockage sous argon, et sont vendues en solution. La possibilité d'avoir une base aminée disponible sous forme solide aurait été intéressante. De ce fait, la basicité n'a pas été étudiée davantage et il est donc envisageable de penser que le pKa dépend à la fois du substituant et du contre-cation. Malgré l'utilisation du potassium, la réaction avec l'acétoacétate d'éthyle s'est avérée sélective dans la mesure où aucun produit O-alkylé n'a été observé. À noter aussi que l'addition de l'énolate sur la cyanamide ne s'est pas produite. Si cela semble prévisible au stade de sel, il devrait être possible d'ajouter un énolate sur la cyanamide NH comme rapporté par le Pr. Snider (Figure 96).<sup>201</sup> La faible basicité et la possibilité d'avoir des réactions secondaires semblaient donc peu prometteur, ce qui a amené à étudier la réactivité des sels de cyanamidures en tant que nucléophiles.

### 3.6.2 Réactivité

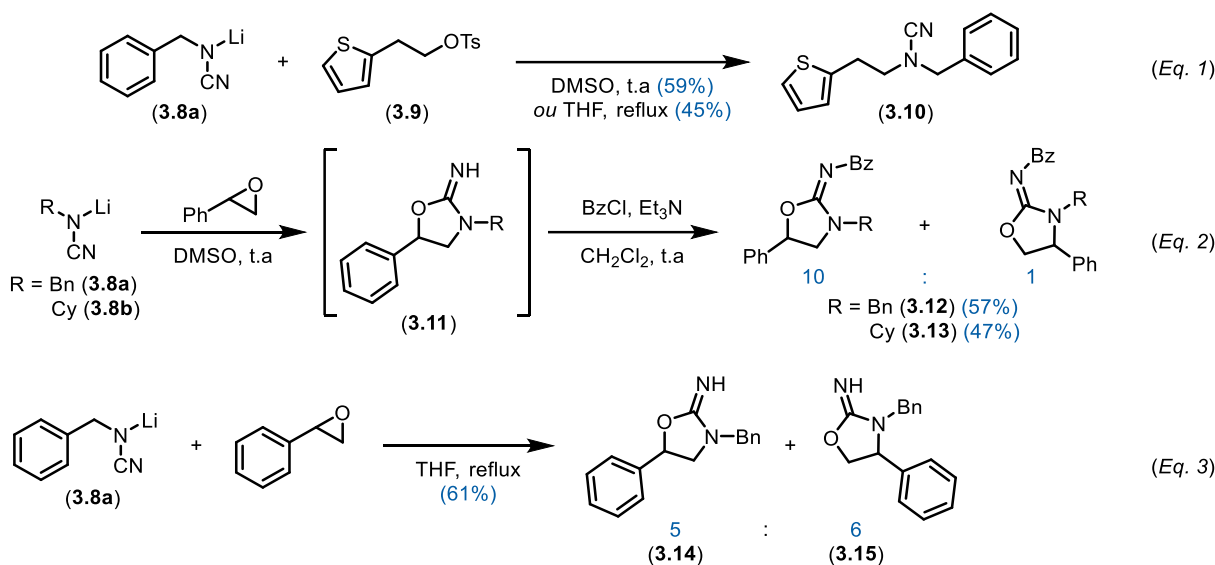
#### 3.6.2.1 Nucléophilie

Les sels **3.8b** et **3.8c** ont été engagés dans une réaction de  $S_N2$  avec le bromure de benzyle dans le DMSO pour solubiliser totalement le solide. Le rendement obtenu avec le sel de lithium a été plus élevé que celui du potassium (Figure 120 - Équation 1). La réaction a même été plus efficace que l'alkylation *in situ* qui avait été faite auparavant et avait fourni le composé **3.5s** avec 77% de rendement. Les résultats obtenus avec les différents contre-cations sont contraires lorsque le sel est neutralisé *in situ* dans le THF (Figure 120 - Équation 2). La cyanamide **3.5r** a été obtenue avec 88% lorsque *t*-BuOK a été utilisé, contre 62% avec *n*-BuLi. Il est cependant impossible de dire si la nature du contre-cation est le seul facteur à prendre en considération puisque l'étape de dégradation peut aussi avoir une influence sur le rendement de l'alkylation *in situ*.



**Figure 120.** Comparaison de la réactivité des sels

Le solvant joue un rôle important lors de la réaction de substitution tels que le montrent les exemples dessinés à la Figure 121. Grâce à sa force de solvation, le DMSO permet de faire des  $S_N2$  à température ambiante. Dans le cas de la substitution d'un groupement tosylate (**3.9**), le rendement de la cyanamide **3.10** est meilleur que si la réaction se déroulait dans le THF à reflux (Équation 1). Cet abaissement de température permet l'ouverture régiosélective de l'oxyde de styrène sur la position terminale de l'époxyde et plusieurs solvants polaires aprotiques ont été testés (Équation 2). Les intermédiaires **3.11** ont directement été dérivés avec le chlorure de benzoyle conduisant aux composés **3.12** et **3.13**. Les rendements donnés sont sur deux étapes. Le composé **3.12** est inséparable de son régioisomère et la RMN a indiqué un mélange de 10/1. Un résultat similaire a été obtenu avec l'ouverture de l'époxyde par le dérivé cyclohexyle **3.8b**. Lorsque la réaction a été lancée dans le THF à reflux, un mélange des deux régioisomères a été observé par RMN (Équation 3). La régiosélectivité est quasi nulle dans ce cas, avec l'attaque de la cyanamidure sur la position benzylique légèrement préférentielle pour donner l'iminoxazolidine **3.15** majoritairement.

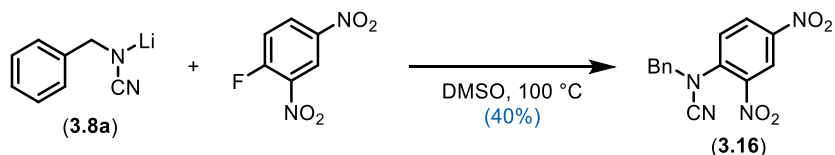


**Figure 121.** Influence du solvant sur la réaction de substitution des sels de cyanamidures

Ces exemples d'ouverture d'époxyde mettent à profit la dualité du groupement cyanamide à agir comme nucléophile et électrophile. Dans ce cas précis, l'ouverture d'époxyde conduit à la formation d'iminoxazolidines avec la double liaison en *exo* qui s'avèrent être des motifs difficilement accessibles,<sup>245–247</sup> avec néanmoins des propriétés biologiques et agrochimiques intéressantes.<sup>248,249</sup> À noter que l'addition *in situ* de l'oxyde de styrène après dégradation de l'allyle tétrazole **3.4a** n'a pas conduit au produit d'addition mais seulement à l'allyle cyanamide **3.5y** avec 70% de rendement.

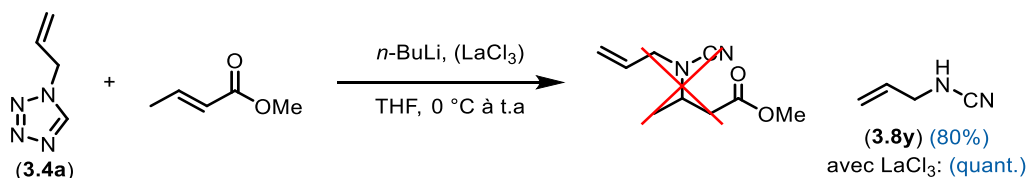
### 3.6.2.2 Formation de liaison N-C<sub>sp2</sub>

La formation de liaison N-C<sub>sp2</sub> est plus difficile puisque seule une réaction de substitution nucléophile aromatique sur le réactif de Sanger a été réussie avec 40% de rendement pour donner **3.16** (Figure 122).



**Figure 122.** Réaction de substitution nucléophile aromatique avec un sel de cyanamidure

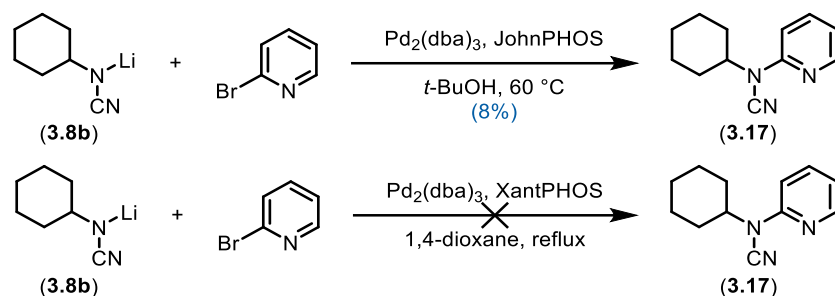
Les additions d'aza-Michael ont été explorées mais aucun criblage n'a été fait de façon systématique pour le moment. Toutes les conditions essayées n'ont fourni aucun produit. Les premières tentatives ont eu lieu lors de l'étude de l'étendue de la réaction avec l'allyle tétrazole **3.4a**. Aucune addition n'a alors été observée, même en pré-activant le crotonate de méthyle avec un acide de Lewis. Seule la cyanamide monosubstituée **3.8y** a pu être isolée (Figure 123).



**Figure 123.** Addition *in situ* du crotonate de méthyle

Les conditions utilisées sont similaires à celles rapportées par le groupe du Pr. Davies où un amidure de lithium formé à partir d'une amine primaire avait pu s'additionner sur le crotonate de méthyle.<sup>250</sup> D'autres additions de Michael en milieu aqueux ont été rapportées à plusieurs reprises, dont certains exemples sont dérivés d'anilines.<sup>251,252</sup> Malheureusement, l'addition du sel **3.8d** sur la méthyle vinyle cétone dans l'eau a juste conduit à la décomposition du produit de départ, aucun proton aromatique n'étant présent sur la RMN du brut réactionnel. Finalement, l'addition du sel **3.8b** sur le nitrostyrène, très bon accepteur de Michael, n'a pas conduit au produit d'addition même après avoir chauffé le milieu à  $45\text{ }^\circ\text{C}$  dans le THF.

Finalement, l'utilisation de cyanamide déprotonée dans un couplage type Buchwald-Hartwig pourrait présenter l'avantage de s'affranchir de l'utilisation de base et par conséquent être plus économique. Les réactions tentées ici se rapprochent des conditions développées par le Pr. Louie, même si ces dernières restent quand même éloignées des conditions optimales à cause de l'indisponibilité du ligand et du solvant dans l'inventaire (Figure 124).<sup>186</sup> Un peu de produit couplé **3.17** a cependant pu être isolé même si l'échantillon contenait de la 2-bromopyridine résiduelle. Le carbonate de césium n'a pas été ajouté en considérant qu'aucune base ne soit nécessaire puisqu'aucun proton n'est transféré du fait de la nature ionique de **3.8b**. Suspectant qu'une réaction acido-basique puisse avoir lieu avec le solvant protique, le dioxane a ensuite été utilisé mais seule la dégradation du composé a été observée.



**Figure 124.** Couplages type Buchwald-Hartwig avec les sels de cyanamidures

La formation de liaison N-C<sub>sp2</sub> est donc visiblement plus délicate qu'avec les carbones sp<sup>3</sup>. Ces quelques réactions préliminaires, purement exploratrices, requièrent un travail d'optimisation et d'une étude systématique sur l'influence des différents paramètres de la réaction comme le solvant, la température et les additifs. Ceci pourrait étendre davantage l'utilité de l'isolement des sels de cyanamidures en synthèse organique.

## 3.7 Réactivité des cyanamides et formation d'amidines

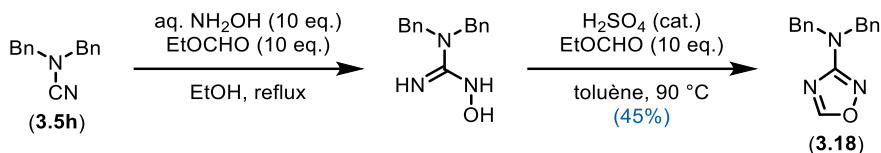
### 3.7.1 Formation de 1,2,4-oxadiazoles

La formation d'hétérocycles par les cyanamides est possible grâce la triple liaison du groupement cyano. Le fait que le CN soit lié à une amine permet plus précisément la synthèse d'aminohétérocycles. Seulement quelques réactions ont été mises en place jusqu'alors, et à l'instar de la partie précédente, cet ensemble de réactions préliminaires est exploratoire et mériterait des travaux ultérieurs.

Seulement 134 amino-1,2,4-oxadiazoles sont connus dans la littérature selon une recherche effectuée sur Reaxys en Juillet 2020. Parmi ces composés, beaucoup sont issus de brevet et aucune caractérisation n'a été rapportée. Il est ainsi difficile d'établir un protocole pour leur formation, néanmoins quelques principes de chimie hétérocyclique ont été appliqués. La dibenzylcyanamide **3.5h** a été utilisée comme substrat modèle par commodité. La formation d'hétérocycles est généralement une condensation où un composé insaturé s'additionne sur un équivalent carbonyle en conditions acides à chaud. En suivant ces "règles" de base, la première



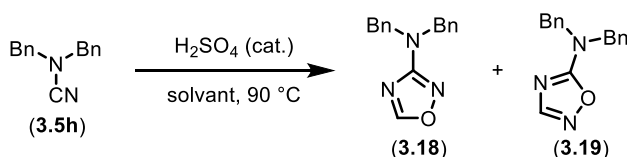
réaction mise en place est décrite à la Figure 125. Après une nuit dans l'éthanol à reflux, seulement des traces du produit désiré ont été observées par spectrométrie de masse, le produit majoritaire étant l'hydroxylguanidine non cyclisée. La cyclisation a par la suite été réalisée en augmentant la température et en ajoutant un peu d'acide sulfurique concentré. Le formiate d'éthyle a été rajouté puisqu'il s'agit d'un volatile qui a donc été éliminé lors de la concentration à la première étape.



**Figure 125.** Première formation de 1,2,4-oxadiazole

Ce premier résultat était encourageant compte tenu du rendement modeste de 45% obtenu pour l'oxadiazole **3.18**. La structure de la molécule a été confirmée par HMBC <sup>1</sup>H/<sup>15</sup>N par le Dr. Pedro Aguiar. Contrairement à ce qui est indiqué dans la revue du Pr. Nekrasov, l'hydroxylamine s'est ajoutée par l'amine plutôt que par l'hydroxyle. Selon les données de littérature, cette addition n'a lieu que si le solvant est aprotique (dioxane), alors que l'addition par l'hydroxyle est favorisée dans l'éthanol.<sup>184</sup> Quelques réactions visant à optimiser ce résultat ont par la suite été effectuées et sont résumées dans le Tableau 16. La cyclisation n'a eu lieu que lorsque le milieu a été chauffé à 90 °C dans le toluène, après formation de l'hydroxylguanidine dans l'éthanol à reflux. Cependant, en utilisant directement le toluène, aucune addition de l'hydroxylamine n'a été observée, le spectre de masse indiquant la présence du produit de départ ainsi que la dibenzylurée, produit d'hydrolyse de **3.5h** (entrée 1). Le chlorhydrate d'hydroxylamine a ensuite été utilisé dans le but d'éviter la présence d'eau en trop grande quantité mais aucune conversion n'a été observée (entrée 2). Ces deux expériences indiquent la nécessité d'avoir un solvant polaire protique lors de l'étape d'addition de l'hydroxylamine sur **3.5h**. En effet, en remplaçant le toluène par l'éthanol dans un tube scellé, 47% du 1,2,4-oxadiazole **3.18** ont pu être isolés après purification (entrée 3).

**Tableau 16.** Optimisation des conditions dans la formation de 1,2,4-oxadiazoles

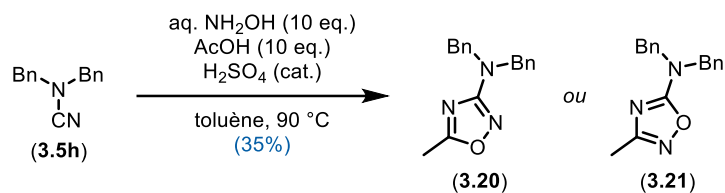


Entrée	Conditions	Solvant	Observations
1	Aq. NH <sub>2</sub> OH, EtOCHO	Toluène	Produit de départ + dibenzylurée
2	NH <sub>2</sub> OH•HCl, EtOCHO	Toluène	Pas de réaction
3	Aq. NH <sub>2</sub> OH, EtOCHO	EtOH	( <b>3.18</b> ) (47%)
4	Aq. NH <sub>2</sub> OH	HC(OEt) <sub>3</sub>	( <b>3.18</b> )/( <b>3.19</b> ) : 10/1 (15%)

Enfin, le triéthylorthoformiate a été utilisé comme solvant et comme source de carbonyle masqué pour donner seulement 15% d'un mélange inséparable des deux régioisomères **3.18** et **3.19**, avec une forte sélectivité pour le composé **3.18** (entrée 4). Le déplacement chimique du proton aromatique confirme l'attribution des différents régioisomères donnés par la HMBC antérieure, avec un plus fort déblindage pour le composé **3.18** (8.36 ppm) que le composé **3.19** (8.15 ppm).

Le meilleur rendement obtenu pour le moment est donc modeste mais un seul régioisomère a pu être formé sélectivement. Une amélioration pourrait être apportée si le formiate de méthyle est utilisé dans les conditions de l'entrée 3. En effet, l'utilisation de l'éthanol avec le formiate d'éthyle empêche peut-être la réaction de condensation où une molécule d'éthanol est libérée et va donc à l'encontre du principe de Le Châtelier. D'autres sources de catalyseur peuvent aussi être testées, notamment les acides de Lewis.

Un oxadiazole C-substitué a également été synthétisé en utilisant l'acide acétique comme équivalent carbonyle. Le toluène a été employé pour éviter la réaction d'estérification entre l'acide acétique et l'éthanol. Comme le proton de l'hétérocycle n'est plus présent, il est en l'état impossible de déterminer quel oxadiazole **3.20** ou **3.21** a été obtenu. Les probabilités amènent à penser que la formation de **3.20** est vraisemblable dans la mesure où le mécanisme est identique à celui de la réaction écrite à la Figure 125. Cette réaction pose les fondations dans une possible méthode de synthèse des aminooxadiazoles disubstitués en une étape à partir de cyanamide.



**Figure 126.** Formation d'un 1,2,4-oxadiazole C-substitué

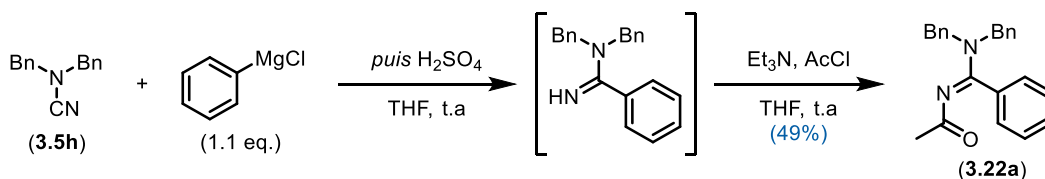
Une réaction catalysée au  $\text{ZnCl}_2$  mettant en jeu l'acylhydrazine a également été essayée dans le but de former l'équivalent 1,2,4-triazole à partir de **3.5h** dans l'éthanol à reflux. Quand bien même les conditions étaient strictement identiques à celles rapportées par l'équipe du Pr. Kukushkin, aucun produit désiré n'a été obtenu, le matériel de départ ayant été récupéré à hauteur de 74%.<sup>253</sup>

### 3.7.2 Formation d'amidines

Après la formation des cyanamides par la dégradation des tétrazoles, l'autre objectif principal du projet était de synthétiser des amidines à partir de ces cyanamides. Avec seulement deux précédents trouvés dans la littérature, le défi semblait intéressant d'autant que seul un exemple de création de liaison C-C<sub>sp3</sub> avait été décrit par Adams et Beebe.<sup>197</sup> Également, seul le furane avait été additionné sur les cyanamides par le protocole du Pr. Larhed, représentant l'unique exemple d'addition d'hétérocycle.<sup>202</sup>

#### 3.7.2.1 Réactions pionnières

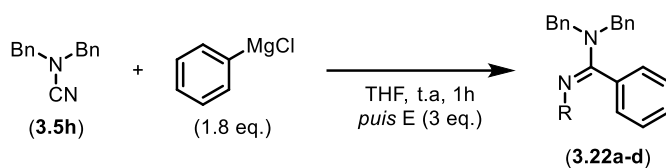
Pour commencer, un des résultats d'Adams et Beebe a été reproduit en utilisant la dibenzylcyanamide **3.5h** comme substrat d'étude. Un léger excès de réactif de Grignard a été additionné sur **3.5h** dans le THF à température ambiante puis le sel a été neutralisé avec une goutte d'acide sulfurique. L'amidine résultante a par la suite été acétylée *in situ* pour faciliter son isolement. L'amidine **3.22a** a été obtenue avec 49% de rendement sur deux étapes (Figure 127).



**Figure 127.** Reproduction des résultats d'Adams et Beebe

Le protocole a ensuite été modifié en enlevant notamment l'étape de neutralisation du sel afin de s'assurer qu'il était possible d'ajouter un électrophile directement sur l'amidine formée en *one pot*. Les équivalents ont été augmentés à 1.8 pour le nucléophile et 3 pour l'électrophile. Différents électrophiles ont par la suite été testés dans ces conditions. Lorsque ces derniers étaient solides, ils ont été ajoutés sans dissolution préalable, sous flux d'argon. Les résultats sont consignés dans le Tableau 17. Les rendements sont très variables, le meilleur étant obtenu avec le chlorure d'acétyle. Le composé **3.22c** contient une impureté majeure même après purification sur silice qui n'a pu être identifiée, le rendement réel est donc inférieur à celui annoncé.

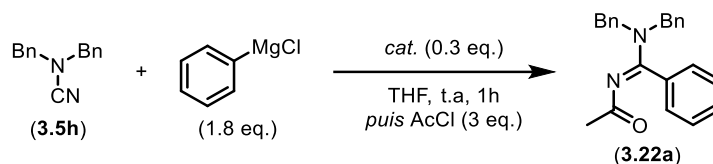
**Tableau 17.** Neutralisation de l'amidine par différents électrophiles



Entrée	Électrophile E	R =	Rdt (%)
1 ( <b>3.22a</b> )	AcCl	Ac	90
2 ( <b>3.22b</b> )	<i>p</i> -TsCl	<i>p</i> -Ts	36
3 ( <b>3.22c</b> )	Boc <sub>2</sub> O	Boc	29
4 ( <b>3.22d</b> )	BnBr	Bn	28

Les rendements sont donc faibles mis à part celui de **3.22a**. Afin d'améliorer la réaction, quelques acides de Lewis disponibles dans l'inventaire ont été testés pour activer la cyanamide et ainsi, favoriser l'addition du réactif de Grignard, en supposant que l'étape de neutralisation par l'électrophile ne soit pas problématique. Comme le meilleur rendement a été obtenu avec le chlorure d'acétyle, cet électrophile a été choisi lors du criblage des acides de Lewis. Les résultats sont résumés dans le Tableau 18.

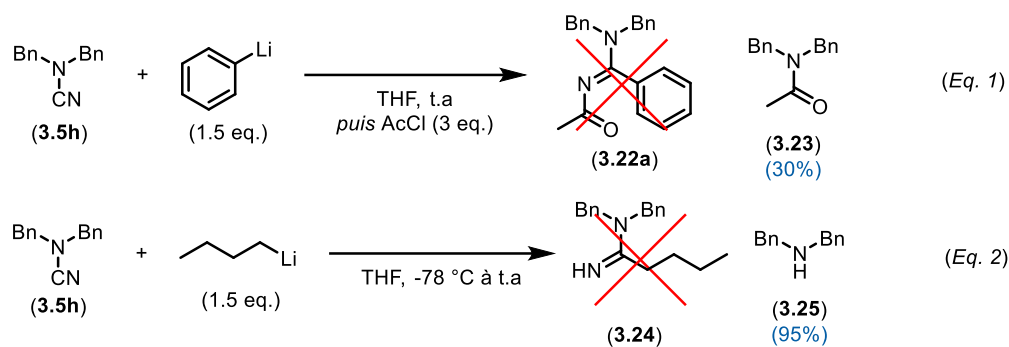
**Tableau 18.** Criblage de différents acides de Lewis



Entrée	<i>cat.</i>	Rdt (%)
1	aucun	90
2	TMSOTf	86
3	La(OTf) <sub>3</sub>	56
4	BF <sub>3</sub> •OEt <sub>2</sub>	38

Contre toute attente, l'ajout d'un acide de Lewis n'a non seulement pas amélioré le rendement global de la réaction mais l'a également détérioré. De plus, il semblerait que plus cet acide est fort, moins le rendement est élevé. D'un point de vue expérimental, l'acide de Lewis a été ajouté puis agité avec la cyanamide **3.5h** pendant 5 min avant l'ajout du réactif de Grignard. Chaque milieu était homogène, même avec le triflate de lanthane, les résultats sont donc comparables et aucun autre facteur n'est à prendre en compte. La raison pour laquelle les acides de Lewis n'étaient pas tolérés est obscure. Il se pourrait que ceux-ci interfèrent avec l'organomagnésien et empêchent l'addition de se faire. Les essais ont par la suite été portés sur la nature du nucléophile.

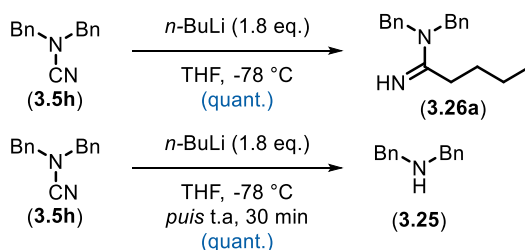
Les organolithiens sont des espèces plus réactives que les organomagnésiens et peuvent être obtenus par échange halogène-métal. Il s'agit donc d'un groupe de réactifs très intéressant qui pourrait étendre le champ d'application de la méthode de formation des amidines à partir des cyanamides. Ainsi, la première réaction a fait appel au phényllithium disponible commercialement et analogue au chlorure de phénylmagnésium utilisé précédemment. La réaction n'a pas conduit à l'obtention de l'amidine **3.22a** mais de la dibenzylacétamide **3.23** avec 30% de rendement (Figure 128 - Équation 1). Lorsqu'un alkylolithium a été ajouté, la dibenzylamine **3.25** a été obtenue avec 95% et aucune formation de l'amidine **3.24** n'a été repérée (Figure 128 - Équation 2). Ces deux réactions indiquent donc que le groupement cyano est éliminé lors de la réaction.



**Figure 128.** Tentatives d'addition d'organolithiens sur **3.5h**

### 3.7.2.2 Élimination du groupement CN

Le fait de perdre le groupement cyano lorsque les organolithiens étaient utilisés était surprenant puisque la réaction fonctionnait bien avec les organomagnésiens. Comme aucun facteur n'a été changé et que seule la nature du nucléophile était différente, il a été supposé que la température jouait un rôle significatif et que les intermédiaires chargés étaient instables à température ambiante. Deux réactions ont donc été lancées où l'une était parachevée à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , alors que l'autre était agitée à température ambiante pendant 30 min avant ajout d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (Figure 129).

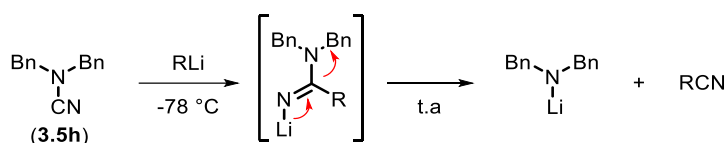


**Figure 129.** Influence de la température sur le cours de la réaction

L'amidine libre **3.26a** a été obtenue dès lors que l'intermédiaire a pu être protoné de façon progressive à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . En laissant le milieu remonter à température ambiante, l'eau a pu être consommée sans dégradation en dibenzylamine **3.25**, résultat obtenu lorsque l'eau n'a été ajoutée qu'après 30 min d'agitation à température ambiante. La stabilité de l'amidine lithiée n'a pas été étudiée davantage et sa température de décomposition n'est donc pas connue. Il est néanmoins certain que l'espèce issue des réactifs de Grignard est plus stable puisque les composés **3.22a-d** ont été synthétisés à température ambiante. L'addition des réactifs de

Grignard n'a conduit à aucune conversion du produit de départ à -78 °C, et ce même à température ambiante dans le cas de *n*-BuMgCl. Le contre-cation joue donc un rôle primordial sur la réactivité de l'addition sur la cyanamide et la stabilité de son intermédiaire. En ce sens, l'utilisation au laboratoire des organolithiens semble plus avantageuse car les conditions déployées sont plus douces.

Le mécanisme de la dégradation est une addition-élimination comme dessiné à la Figure 130 et déjà décrit dans la littérature.<sup>198,254</sup> Malheureusement, toute tentative d'isolement du nitrile a échoué jusqu'à présent.



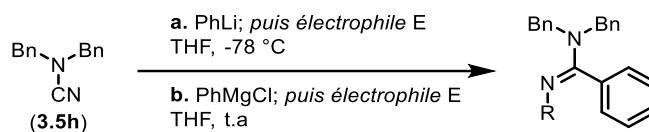
**Figure 130.** Mécanisme d'élimination du groupement nitrile

Cette réaction secondaire pourrait également expliquer la cause des mauvais rendements obtenus lorsqu'un acide de Lewis était ajouté dans le milieu. En effet, si l'acide n'a pas d'influence sur l'étape d'addition comme suggéré précédemment, il est possible que sa présence facilite l'élimination de l'amidure par un quelconque mécanisme.

### 3.7.2.3 Synthèse d'une série de composés

Dans un premier temps, les exemples **3.22a-d** ont été resynthétisés en utilisant les conditions développées pour les organolithiens. Les résultats obtenus sont écrits dans le tableau comparatif ci-dessous.

**Tableau 19.** Comparaison de la nature du nucléophile

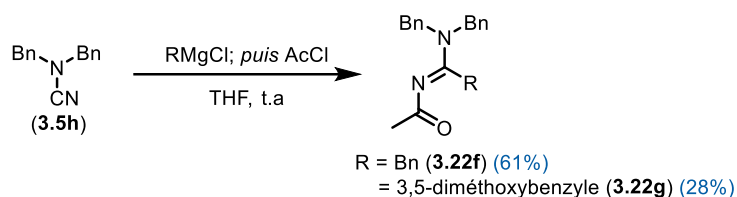


Entrée	Électrophile E	R =	Conditions	
			a	b
			Rdt (%)	Rdt (%)
1 (3.22a)	AcCl	Ac	83	90
2 (3.22b)	<i>p</i> -TsCl	<i>p</i> -Ts	23	36
3 (3.22c)	Boc <sub>2</sub> O	Boc	87	29
4 (3.22d)	BnBr	Bn	--	28
5 (3.22e)	BzCl	Bz	99	--

Les rendements obtenus avec le chlorure d'acétyle sont similaires. Une légère baisse de rendement est observée pour **3.22b**, alors qu'une nette amélioration a été obtenue lorsque Boc<sub>2</sub>O a été utilisé comme électrophile. Au total, sur 4 produits synthétisés avec le phényllithium, 3 d'entre eux ont un rendement supérieur à 80%. À l'inverse, un seul bon rendement a été obtenu avec le chlorure de phénylmagnésium. Par manque de temps, les conditions d'addition des réactifs de Grignard n'ont pas été investiguées davantage et sont peut-être améliorables. Contrairement au constat fait par Adams et Beebe, les Grignard utilisés dans les travaux de cette thèse ne se sont pas additionnés à 0 °C. Leur addition a été faite à température ambiante et quand bien même l'intermédiaire chargé est plus stable avec le magnésium, les faibles rendements observés peuvent être dus à la réaction d'élimination de la Figure 130.

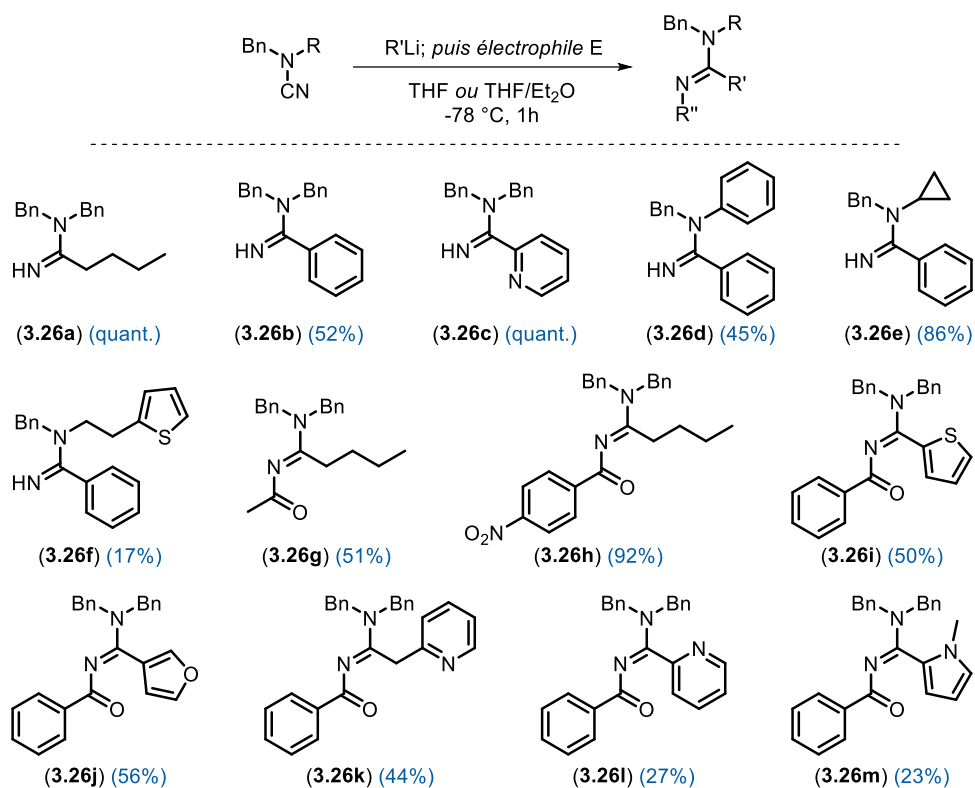
Deux autres organomagnésiens commerciaux ont finalement été ajoutés sur la cyanamide **3.5h** (Figure 131). Ceux-ci ont la particularité d'être porté par un carbone sp<sup>3</sup>. Le rendement obtenu avec le chlorure de benzylmagnésium est acceptable mais néanmoins plus faible que celui avec PhMgCl. Le composé diméthoxy **3.22g** a été synthétisé avec 28% de rendement mais la pureté est faible et la réaction s'est avérée peu reproductible.





**Figure 131.** Autres additions d'organomagnésiens sur la cyanamide **3.5h**

Les organomagnésiens ont par la suite été abandonnés et une série de composés a pu être synthétisée à partir d'organolithiens à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Mis à part **3.26a** et **3.26c**, les équivalents ont été réduits à 1.2 d'organolithien et 1.5 d'électrophile dans la synthèse des composés présentés à la Figure 132. La diminution des excès des réactifs n'a pas eu d'influence significative sur le rendement. Comme seuls le *n*-BuLi et le PhLi sont disponibles commercialement, les autres organolithiens ont été synthétisés au préalable en suivant des protocoles disponibles dans la littérature soit par échange halogène-métal (**3.26c**, **3.26j**, **3.26l**), soit par lithiation d'un proton acide (**3.26i**, **3.26k**, **3.26m**). Le solvant de la réaction est le THF ou un mélange Et<sub>2</sub>O/THF si la formation du lithien était rapportée dans l'éther. La synthèse des organolithiens semble avoir un impact négatif sur le rendement de la réaction puisqu'il est en général plus faible que celui obtenu avec *n*-BuLi ou PhLi. L'électrophile a été ajouté en fonction de la chromatographie sur couche mince de suivi réactionnel. La réaction d'addition des organométalliques sur les cyanamides étaient souvent terminée en 40 min à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Les amidines libres **3.26a-f** ont pu être isolées en jouant sur le pH des solutions aqueuses sans purification ultérieure. La pureté de ces composés s'est révélée bonne ou excellente par RMN. Le mauvais rendement de l'amidine **3.26f** est peut-être dû à la  $\beta$ -élimination de la cyanamide initiée par la déprotonation d'un hydrogène en position benzylique du cycle thiophène par le phényllithium, formant ainsi le vinylthiophène et la benzylcyanamide. La déprotonation de ces hydrogènes a en effet été rapportée en utilisant la DBU ou le *tert*-butylate de potassium qui sont deux bases bien plus faibles que le phényllithium.<sup>255,256</sup> Six composés ont été issus de nucléophiles hétérocycliques (**3.26c**, **3.26i-m**), ce qui représente une première dans la synthèse d'amidines substituées par cette voie. Un septième hétérocycle peut être comptabilisé avec le produit **3.26f** où l'hétéroaromatique était déjà présent sur la cyanamide avant addition de l'organolithien.



**Figure 132.** Synthèse d'amidines avec des organolithiens

### 3.8 Conclusion

La première partie de ce chapitre a été consacrée à la synthèse de cyanamides mono et disubstitués par dégradation des tétrazoles-5*H*. Cette réaction a été rapportée pour la première fois en 1932, puis revisitée en 1971, mais a toujours été considérée comme une réaction secondaire et non souhaitée. Compte tenu de l'importance des cyanamides et de leur riche réactivité, les travaux de cette thèse ont eu pour but de promouvoir cette réaction comme voie d'accès à ce groupement fonctionnel. La méthode est novatrice dans la mesure où aucune source de cyanure n'est utilisée, contrairement aux autres méthodes rapportées dans la littérature. L'accès aux cyanamides se fait en deux étapes et la dégradation du tétrazole nécessite une quantité presque stœchiométrique de base. Cette voie de synthèse permet également l'obtention de cyanamides non symétriques, dont les méthodes de formation restent encore limitées.

L'intermédiaire cyanamidure alcalin a pu être isolé pour la première fois et la réactivité de ce type de sel a été explorée. Il s'agit de poudres stables à température ambiante pouvant être stockées pendant un temps prolongé sans dégradation notable. Ces sels agissent comme nucléophiles mous et peuvent être engagés dans des réactions de  $S_N2$  ou de substitution nucléophile aromatique à température ambiante. Dans le cas d'une ouverture d'époxyde, une iminooxazolidine peut être synthétisée de façon régiosélective.

La deuxième partie du chapitre a présenté la synthèse d'amidines par addition d'organométalliques sur les cyanamides. Cette déconnexion, pourtant triviale, est étrangement très peu rapportée dans la littérature. Il s'agit d'une réaction rapide qui permet l'implémentation de deux entités en une seule étape grâce à l'ambivalence du groupement cyanamide. La réaction ne nécessite aucun additif ou catalyseur à base de métaux de transition. En dehors du léger excès de réactifs, la réaction est économique en atomes et s'inscrit donc dans le concept de la chimie verte. La possibilité de synthétiser des amidines NH en vue de modifications ultérieures est une autre caractéristique de la méthode. Ces dernières peuvent être isolées avec une bonne pureté sans qu'une purification par chromatographie flash ne soit nécessaire. Parmi les produits, certains ont été synthétisés par addition de nucléophiles issus d'hétérocycles et représentent ainsi les premiers exemples rapportés dans la littérature. Également, 6 composés ont été formés par création de liaison C-C<sub>sp3</sub> où un seul exemple avait été rapporté jusqu'alors.

Les travaux effectués dans ce chapitre ont été publiés dans le journal scientifique *Organic Letters* en Octobre 2020.<sup>257</sup>

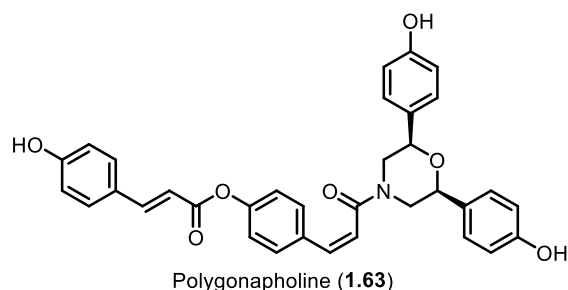
# Chapitre 4 – Synthèse de tétrazoles oxabicycliques par C-alkylation – Exploration de la synthèse totale de la Polygonapholine

Ce chapitre traite de la formation d'un tétrazole oxabicyclique par C-alkylation de l'allyle tétrazole et de la synthèse totale de la Polygonapholine (**1.63**). L'intermédiaire généré par l'alkylation de l'allyle tétrazole peut ensuite être diversifié en différents motifs clefs qui ont par la suite été utilisés dans l'établissement d'une stratégie de synthèse de la Polygonapholine (**1.63**) faisant appel à la méthode élaborée au chapitre 2. Comme le défi principal de la Polygonapholine (**1.63**) réside dans la construction de son cycle morpholine, plusieurs tentatives de formation de ce cycle seront présentées.

## 4.1 Structure de la Polygonapholine et précédents bibliographiques

### 4.1.1 Découverte de la Polygonapholine

L'isolement de la Polygonapholine a été effectué par le groupe du Pr. Lin en 1997 à partir d'extraits de *Polygonatum alte-lobatum*, une plante endémique de l'île de Taïwan.<sup>120</sup> La Polygonapholine posséderait des propriétés tonifiantes et anti-fatigue. La structure a été proposée par la même équipe comme étant une morpholine *cis*-2,4,6-trisubstituée possédant 4 cycles phénols et 2 alcènes, un de configuration (*E*) et l'autre de configuration (*Z*) (Figure 133). La mesure d'un pouvoir rotatoire a donné une valeur non-nulle, à savoir  $[\alpha]_D^{25} = -76^\circ$  (*c* 0.5, MeOH). D'autre part, aucun effet nOe n'a été observé entre les protons H2 et H6 du cycle morpholine. Ces deux résultats rentrent en contradiction avec la structure proposée puisque celle-ci serait *meso* donc optiquement inactive. La différence du déplacement chimique des protons H2 et H6 (4.69 et 4.73 ppm) est également surprenante puisqu'ils possèdent *a priori* le même environnement chimique et spatial.



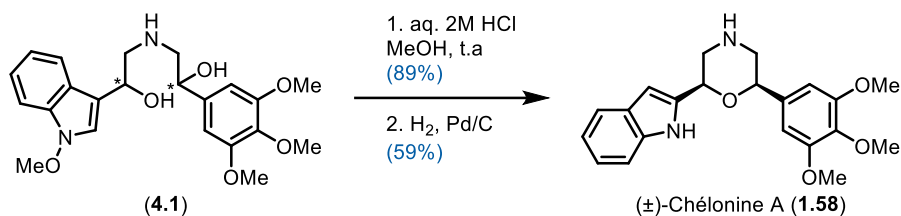
**Figure 133.** Structure proposée de la Polygonapholine

Comme aucune synthèse totale n'a été réalisée jusqu'à présent et que les données analytiques ne concordent pas avec la structure proposée par le groupe du Pr. Lin, seule une synthèse effectuée au laboratoire pourrait confirmer avec exactitude la structure réelle de la Polygonapholine (**1.63**). Suspectant que l'erreur provenait d'une mauvaise attribution de la configuration de la morpholine, plusieurs voies de synthèse permettant l'accès aux deux diastéréoisomères ont été envisagées.

Le noyau morpholine de la Polygonapholine (**1.63**) partage une similarité structurelle avec celui des Chélonines A (**1.58**) et C (**1.59**). Plusieurs synthèses totales de ces dernières ont été rapportées dans la littérature et constituent donc une source d'inspiration importante dans la synthèse de la Polygonapholine (**1.63**).

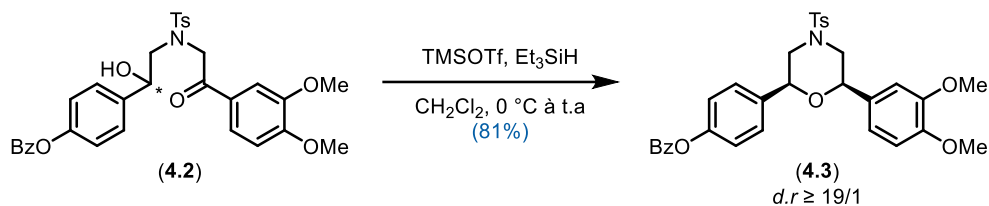
#### 4.1.2 Synthèses totales des Chélonines A et C

La première synthèse racémique de la Chélonine A (**1.58**) a été rapportée par l'équipe du Pr. Somei en 1995,<sup>258</sup> 4 ans après sa découverte par le groupe du Pr. Faulkner.<sup>117</sup> La morpholine a été obtenue par cyclisation du diol **4.1** en conditions acides à température ambiante avec une excellente diastéréosélectivité (Figure 134). Ces conditions ont été reprises par le même groupe en 2019 dans une autre synthèse de la Chélonine A (**1.58**).<sup>259</sup> Cette première synthèse totale en 6 étapes n'a fourni la Chélonine A qu'avec 3% de rendement global. En effet, l'étape pénalisante a été la formation de **4.1** à partir de l'ouverture de l'oxyde de 3,4,5-triméthoxystyrène où les deux régioisomères ont été obtenus avec un ratio équimolaire.



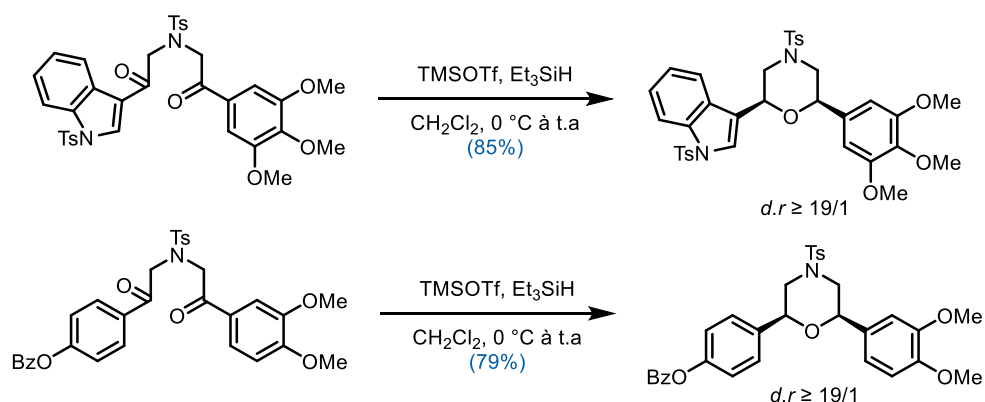
**Figure 134.** Dernières étapes de la synthèse de la Chélonine A

La première synthèse racémique de la Chélonine C (**1.59**) a été effectuée par le groupe du Pr. Gharpure en 2011.<sup>260</sup> La morpholine a été construite par étherification réductrice du cétoalcool **4.2** (Figure 135). La diastéréosélectivité est excellente et est due à l'attaque de l'hydruure en pseudo-axial sur la conformation la plus stable de l'oxocarbénium intermédiaire. Après déprotection des groupements tosylo et benzoyle du composé **4.3** par le naphthaléniure de sodium, la (±)-Chélonine C (**1.59**) a été obtenue avec 72% de rendement.



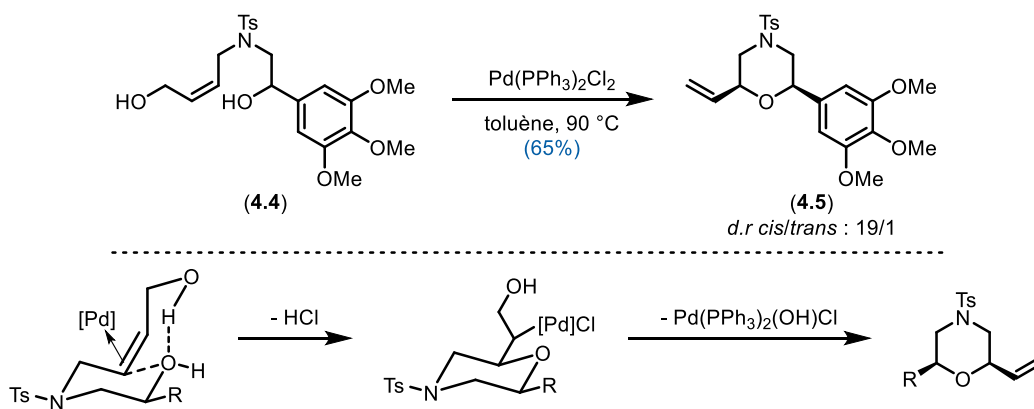
**Figure 135.** Synthèse d'un intermédiaire avancé de la Chélonine C par étherification réductrice

Quatre ans après, les auteurs ont utilisé la même stratégie avec des 1,5-dicétones où 2 équivalents de triéthylsilane sont nécessaires pour former le cycle morpholine.<sup>261</sup> Les rendements ainsi que la diastéréosélectivité sont comparables. Les Chélonines A et C ont pu être synthétisées à partir des intermédiaires avancés dessinés à la Figure 136.



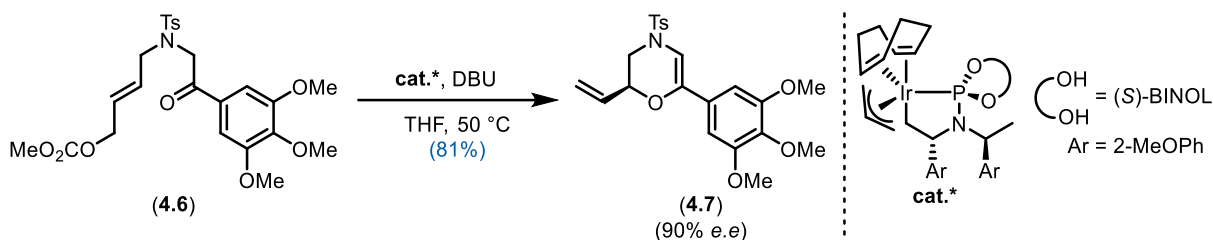
**Figure 136.** Synthèse d'intermédiaires avancés par étherification réductrice de dicétones

Une autre stratégie de cyclisation a été proposée par le groupe du Pr. Saikia en 2017 dans la synthèse racémique de la Chélonine A (**1.58**).<sup>262</sup> La méthode consiste en l'oxypalladation diastéréosélective d'un alcool allylique dans le toluène à chaud pour former une morpholine 2,6-disubstituée de configuration *cis* avec un substituant alcène vinylique. Le type de motif obtenu est similaire à celui présenté à la Figure 45.<sup>139</sup> La diastéréosélectivité élevée observée est due à l'état de transition chaise dans lequel l'alcène en position pseudo-équatoriale est favorisé (Figure 137). La méthode a pu être appliquée sur le composé **4.4** permettant la formation de la morpholine **4.5** avec 65% de rendement. Par la suite, la Chélonine A (**1.58**) a pu être synthétisée à partir de **4.5** avec 40% de rendement en 4 étapes. L'inconvénient de cette méthode est la synthèse des précurseurs alcools allyliques qui comporte au moins 3 étapes. Elle nécessite également le (*Z*)-4-bromobut-2-èn-1-ol qui n'est pas disponible dans le commerce.



**Figure 137.** Formation de morpholine par oxypalladation et mécanisme

Finalement, la seule synthèse énantiosélective de la Chélonine A a été réalisée par l'équipe du Pr. You en 2019.<sup>263</sup> Le cycle a été construit en utilisant une cétone comme O-nucléophile sur un alcène dans une réaction de type Tsuji-Trost catalysée à l'iridium (Figure 138). La dihydromorpholine **4.7** obtenue à partir de **4.6** a ensuite été hydrogénée par le couple TFA/Et<sub>3</sub>SiH pour former la morpholine **4.5** énantioenrichie avec une diastéréosélectivité *cis/trans* supérieure à 19/1. L'équipe du Pr. You a ensuite utilisé les mêmes conditions que celles du Pr. Gharpure pour finir la synthèse de la (+)-Chélonine A avec un excès énantiomérique final de 91%. Cette synthèse constitue l'unique exemple de synthèse énantiosélective des alcaloïdes de la famille des Chélonines.



**Figure 138.** Synthèse asymétrique d'une morpholine catalysée à l'iridium

Les précédents bibliographiques résumés ici basent donc tous leur stratégie de cyclisation par la formation de la liaison C-O soit par réduction, soit par catalyse aux métaux de transition. La méthode développée au chapitre 2 devrait permettre l'obtention de la Polygonapholine et s'appuierait donc sur une déconnexion différente de celles présentées ici.

## 4.2 Analyse rétrosynthétique et voie de synthèse initiale

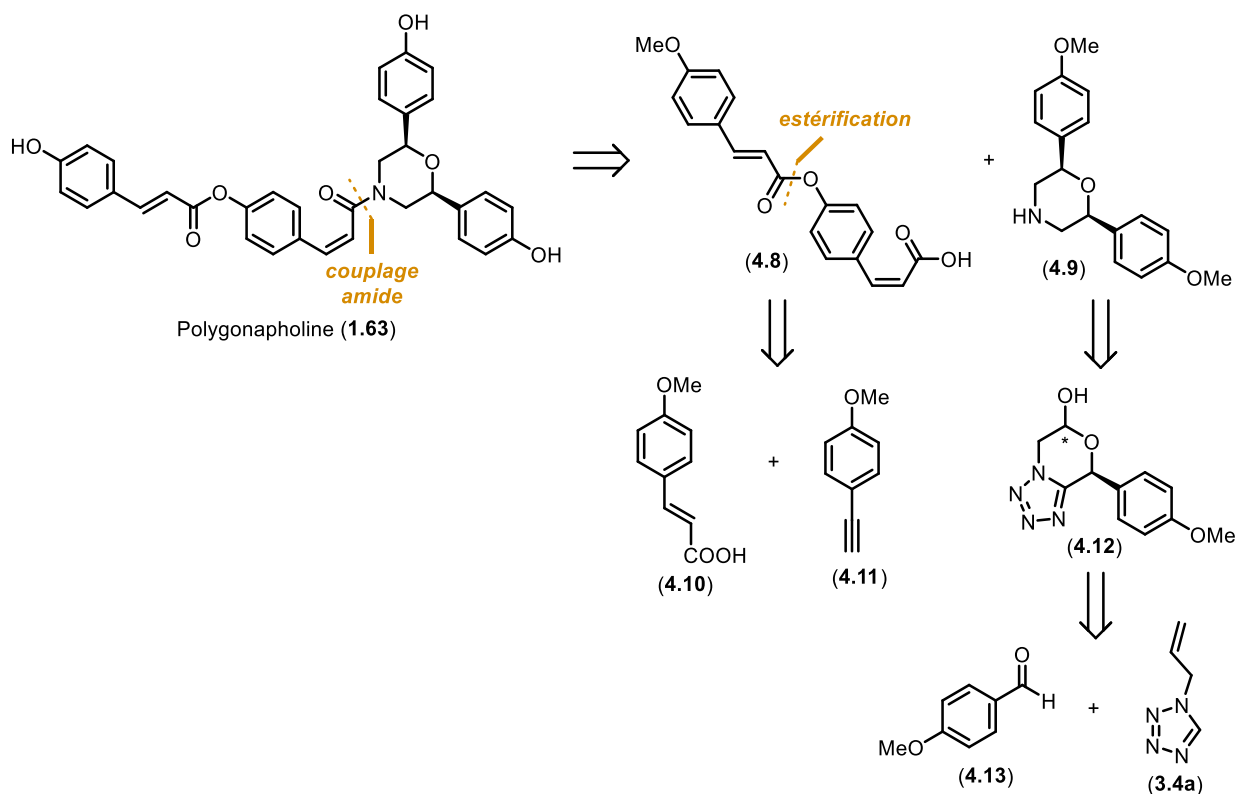
Les défis synthétiques liés à la structure de la Polygonapholine apparaissent notamment lors de la construction du cycle morpholine où la complexité structurale réside. Afin d'avoir une synthèse la plus convergente possible, la Polygonapholine peut être sectionnée en deux fragments principaux **4.8** et **4.9** dessinés à la Figure 139. La combinaison de ces deux fragments pourrait se faire *via* un couplage amide.

La synthèse du fragment **4.8** pourrait se faire *via* l'estérification entre l'acide 4-méthoxycinnamique **4.10** et le 4-éthynylanisole **4.11** déprotégé. Ces deux réactifs sont disponibles commercialement. L'alcyne pourrait ensuite être carboxylé en le déprotonant avec *n*-



Buli puis en parachevant la réaction avec du dioxyde de carbone. La configuration (*Z*) de l'alcène pourrait ensuite être obtenue en utilisant l'hydrogénation partielle au palladium de Lindlar.

La synthèse de la morpholine **4.9** pourrait être faite en substituant le lactol **4.12**, puis en réduisant son tétrazole en amine par la méthode présentée au chapitre 2. Ce tétrazole oxabicyclique peut être obtenu par alkylation de l'allyle tétrazole **3.4a** avec le *p*-anisaldéhyde **4.13**.



**Figure 139.** Coupures stratégiques de la synthèse de la Polygonapholine

### 4.2.1 Synthèse du fragment 4.8

La synthèse de **4.8** commence par la déprotection du groupement méthoxy du composé **4.11** afin de permettre le couplage avec l'acide 4-méthoxycinnamique **4.10** ensuite. Malheureusement, la déprotection n'a pas fonctionné comme attendu puisque seulement 19% du dérivé de l'acétophénone **4.15** ont été isolés après purification sur silice (Figure 140). L'hydrolyse des alcynes benzéniques, notamment du phénol **4.14**, a été rapportée pour être quasiment spontanée lorsque le composé est mis en présence d'eau.<sup>264</sup> Il semblerait donc que l'oxydation ait lieu lors du traitement aqueux. Compte tenu de la faible stabilité du produit désiré **4.14** et du

coût relativement élevé de **4.11**, une autre voie de synthèse se basant sur le couplage de Sonogashira a par la suite été envisagée.

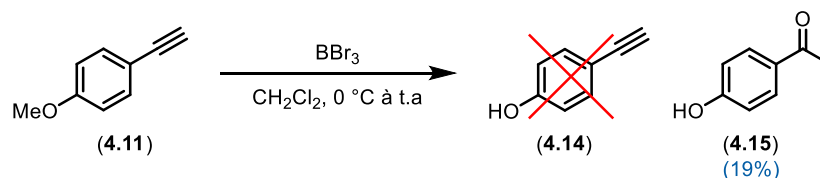


Figure 140. Déprotection de l'éthynylanisole **4.9**

### 4.2.2 Nouvelle voie de synthèse

Afin de s'affranchir de l'utilisation d'un alcyne benzénique visiblement problématique, une déconnexion différente a été envisagée (Figure 141). Le plan de synthèse reste néanmoins conservé dans la mesure où la Polygonapholine (**1.63**) est toujours scindée en deux, avec la partie ester cinnamique **4.16** d'un côté et la partie morpholine **4.17** de l'autre. Le composé **4.16** est le produit de l'estérification entre le composé **4.10** et le 4-iodophénol **4.18** lui aussi disponible commercialement. L'intermédiaire **4.17**, quant à lui, peut être obtenu par couplage amide entre **4.9** et l'acide propiolique.

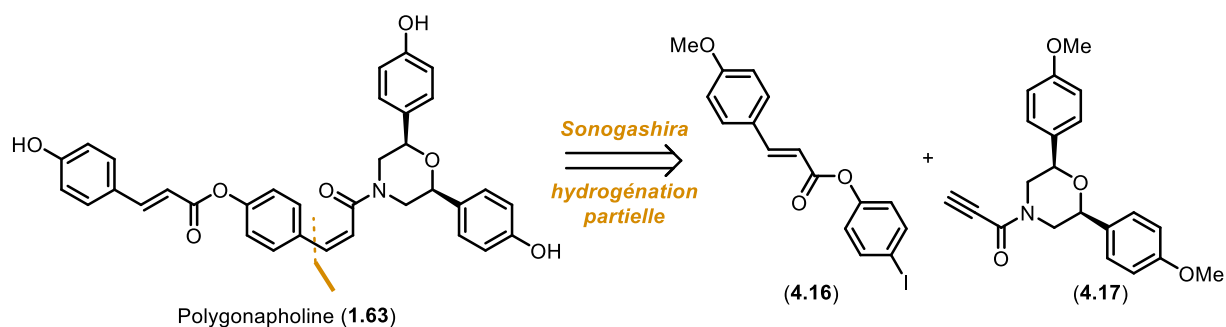
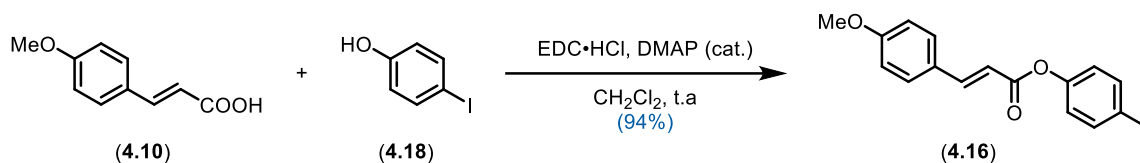


Figure 141. Nouvelle déconnexion de la Polygonapholine

### 4.2.3 Synthèse du fragment 4.16

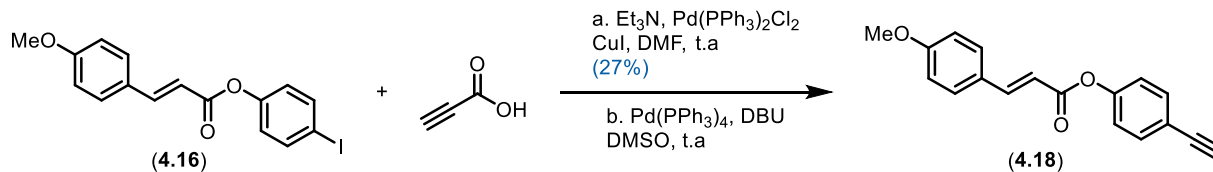
La synthèse du fragment **4.16** a été réalisée par une estérification de Steglich (Figure 142). La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est utilisée en quantité catalytique afin d'activer l'intermédiaire O-acylisourée formé par l'addition de l'acide carboxylique sur la carbodiimide, limitant ainsi la formation de N-acylurée comme sous-produit. Les premiers essais utilisaient la

dicyclohexylcarbodiimide (DCC) en léger excès et le iodophénol en quantité stœchiométrique. Il était cependant impossible de purifier le produit obtenu qui contenait des résidus d'iodophénol ainsi que de la dicyclohexylurée. Ces problèmes ont été palliés en utilisant 1.2 équivalent d'acide carboxylique et en changeant l'agent de couplage avec EDC•HCl (chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide) beaucoup plus soluble en phase aqueuse. Ainsi, il a été possible d'obtenir **4.16** avec 94% de rendement dans une excellente pureté sans avoir recours à une purification sur silice.



**Figure 142.** Synthèse du fragment **4.16**

Dans le but de rendre la synthèse plus convergente, l'iodoaryle **4.16** a été soumis à un couplage de Sonogashira avec l'acide propiolique pour former le fragment **4.8** après hydrogénation partielle. Les exemples de couplage de l'acide propiolique trouvés dans la littérature sont rares. Certaines publications font état de la décarboxylation spontanée de l'acide lorsqu'une source de cuivre est présente dans le milieu réactionnel.<sup>265,266</sup> D'autres sources indiquent en revanche que le couplage de Sonogashira s'effectue sans décarboxylation même en présence de cuivre.<sup>267</sup> Deux réactions ont donc été tentées mais l'acide carboxylique n'a jamais été obtenu (Figure 143). Dans les conditions *a*, 27% de l'alcyne vrai **4.18** ont été isolés après purification. Les conditions *b* ont conduit au produit décarboxylé sans conversion totale de **4.16**.



**Figure 143.** Couplage de Sonogashira avec l'acide propiolique

Par manque de temps, la synthèse du fragment **4.8** n'a pas été explorée davantage et l'attention a été portée sur la construction de la morpholine. La partie ester cinnamique de la Polygonapholine a néanmoins été synthétisée en une seule étape à partir de réactifs commerciaux.

## 4.3 Synthèse de la morpholine par réduction de tétrazole oxabicyclique

### 4.3.1 Formation du tétrazole oxabicyclique

La méthode de formation des tétrazoles oxabicycliques présentée au chapitre 2 ne permet pas l'obtention de la morpholine de la Polygonapholine après réduction. En effet, l'ouverture d'acétal amène nécessairement à l'obtention d'une chaîne latérale hydroxyméthyle et le 4-méthoxyphényle a auparavant conduit à l'oxazine issue du réarrangement de Aubé (voir Figure 56). Par conséquent, un autre moyen d'accès au tétrazole oxabicyclique **4.10** a dû être exploré.

La synthèse de **4.12** commence par la formation de l'allyle tétrazole **3.4a** à partir de l'allylamine avec 82% de rendement. Ensuite, l'alkylation de **3.4a** dans les conditions de Satoh et Marcopoulos présentée au chapitre 1-*bis* a permis la formation du composé **4.19** avec un excellent rendement sur une échelle de 2 grammes (Figure 144).<sup>101</sup> Le composé peut être cyclisé par activation de la double liaison en utilisant l'hydroxyle benzylique comme nucléophile. Néanmoins, la chaîne allyle contient un carbone de trop vis-à-vis de la morpholine **4.9**. Fonctionnaliser la double liaison en époxyde ou en pont iodonium conduirait à l'obtention d'une chaîne latérale hydroxyméthyle (ou iodométhyle) à l'instar des composés présentés au chapitre 2. Ainsi, une coupure oxydante de Johnson-Lemieux a été réalisée et a fourni le lactol **4.12** avec un excellent rendement. La forme ouverte du lactol n'a pas été observée ce qui implique que l'aldéhyde intermédiaire se cyclise spontanément grâce à l'effet de proximité induit par la rigidité du tétrazole. Les conditions de cyclisation avaient été optimisées au préalable dans un projet annexe avec la collaboration de Lucie Guillaume, anciennement stagiaire à la maîtrise. En plus d'augmenter le rendement, l'optimisation avait aussi pour but de réduire au maximum la quantité de tétroxyde d'osmium utilisée. Seuls 5 mol% sont nécessaires pour aboutir au produit désiré avec de bons rendements.

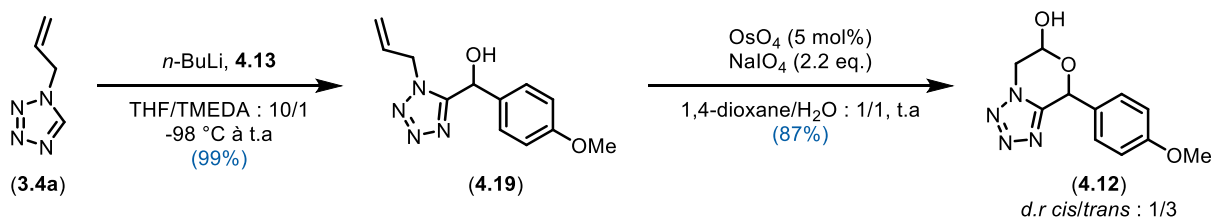
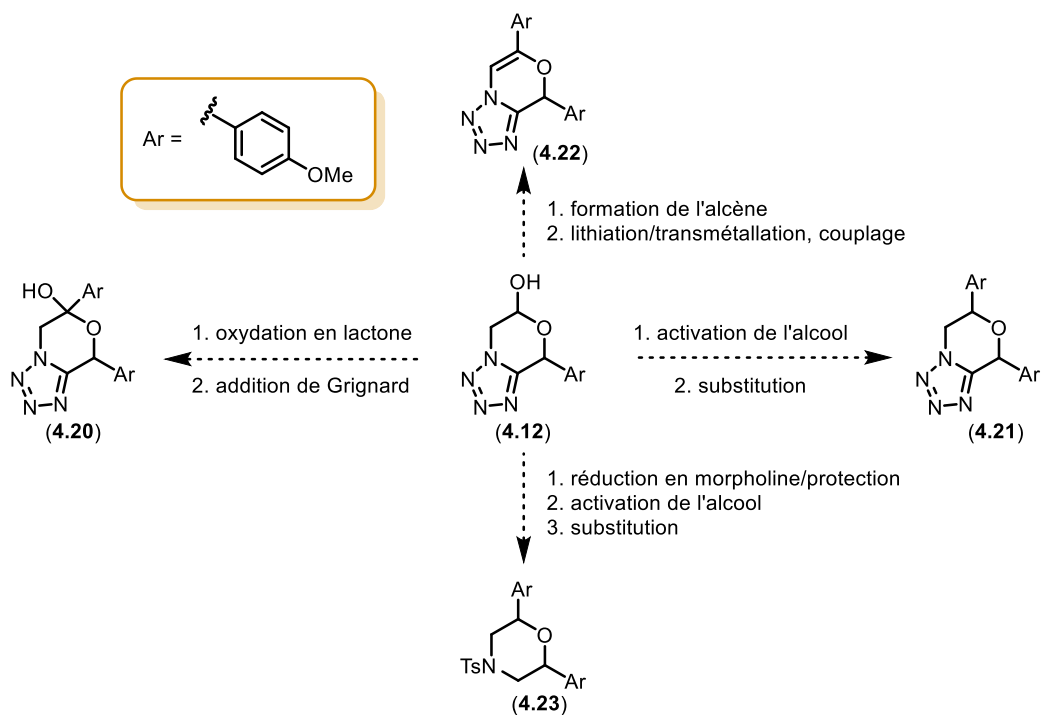


Figure 144. Synthèse du tétrazole oxabicyclique **4.12**

Il est à noter que dans le cas du lactol **4.12**, le composé *trans* est obtenu majoritairement. Ceci est dû à l'effet anomère qui tend à stabiliser le diastéréoisomère qui comporte l'oxygène en position pseudo-axiale.

### 4.3.2 Stratégies de synthèse de la morpholine

Le deuxième cycle aromatique de la Polygonapholine pourrait être introduit par différents moyens à partir de l'intermédiaire **4.12**. Les 4 stratégies sont suggérées à la Figure 145 et sont empruntées des C-glycosides aryliques qui possèdent le même motif recherché lors du passage de **4.12** au fragment **4.9**.<sup>268</sup> Ainsi, la première stratégie consisterait en l'oxydation du lactol en lactone suivi de l'addition du bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium. L'alcool tertiaire **4.20** pourrait ensuite être réduit pour former **4.21**. Ce composé pourrait également être obtenu par activation de l'alcool en groupe partant. En présence d'acide de Lewis, ce dernier pourrait être éliminé et l'oxocarbénium pourrait être attaqué par le même réactif de Grignard. Si l'addition du bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium s'avérerait inefficace, l'implémentation du groupement aryle pourrait se faire en formant l'alcène endocyclique pour le déprotoner en  $\alpha$  de l'oxygène par une base lithiée. Après transmétallation au zinc, un couplage de Negishi permettrait la synthèse de **4.22**. Enfin, si le tétrazole venait à empêcher la formation de **4.20**, **4.21** ou **4.22**, sa réduction en morpholine pourrait se faire avant l'implémentation du substituant aryle et donner **4.23**.



**Figure 145.** Différentes stratégies envisagées pour la synthèse du fragment **4.9**

À ce stade du projet, la diastéréosélectivité de ces étapes n'était pas vraiment considérée puisque les morpholines *cis* et *trans* étaient toutes les deux intéressantes pour vérifier la structure réelle de la Polygonapholine.

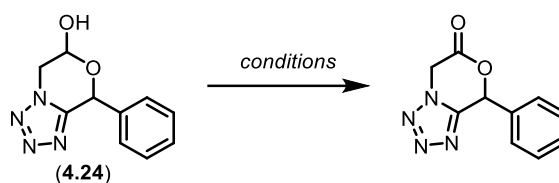
### 4.3.3 Exploration de la réactivité du lactol

#### 4.3.3.1 Oxydation en lactone

La stratégie qui semblait la plus simple était d'oxyder le lactol en lactone et d'ajouter le réactif de Grignard pour former l'intermédiaire **4.20**. De nombreuses conditions d'oxydation sont en effet connues et la réaction de Grignard fonctionne généralement bien et tolère une grande variété de substrats. Une réaction modèle a été effectuée en utilisant un substituant phényle plutôt que l'anisole de **4.12**. Les conditions d'oxydation du lactol **4.24** sont résumées dans le Tableau 20. Ainsi, l'oxydation de Dess-Martin n'a formé aucune trace de produit (entrée 1). Le réactif de Corey-Suggs n'a pas fourni le produit désiré que ce soit à température ambiante ou à reflux dans le dichlorométhane (entrée 2). L'oxydation radicalaire initiée par le N-iodosuccinimide a également été inefficace (entrée 3). L'utilisation d'un réactif à base d'iode hypervalent dans des

conditions radicalaires a cependant conduit à la dégradation complète du composé **4.24** (entrée 4). L'oxydation en conditions basiques avec la réaction de Swern a amené à la dégradation partielle du réactif de départ (entrée 5). Enfin, des conditions plus dures ont été utilisées avec l'oxydation de Jones où seul du produit dégradé a été obtenu (entrée 6). L'absence des protons correspondant au groupement CH<sub>2</sub> sur les RMN des bruts réactionnels amène à penser que la dégradation suit le même chemin quelles que soient les conditions utilisées. Il est possible que la géométrie de la molécule, déjà contrainte, empêche la formation d'un carbone sp<sup>2</sup> endocyclique supplémentaire. La présence du tétrazole a aussi un impact électronique non négligeable qui pourrait interférer dans le processus d'oxydation du lactol.

**Tableau 20.** Tentatives d'oxydation du lactol en lactone

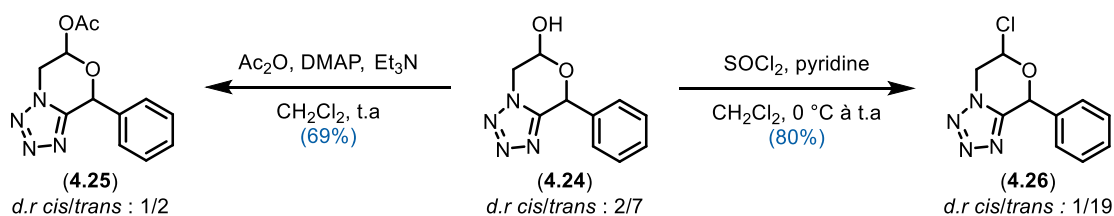


Entrée	Conditions	Résultat
1	DMP; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a	Pas de réaction
2	PCC; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a ou 40 °C	Pas de réaction
3	NIS, TBAI; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a	Pas de réaction
4	TEMPO, PIDA; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a	Dégradation
5	DMSO, (COCl) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -60 °C à t.a	Dégradation + produit de départ
6	CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; acétone, t.a	Dégradation

Même si d'autres méthodes d'oxydation usuelles existent, le fait qu'aucune trace de produit désiré n'ait été obtenue indique que la transformation du composé **4.24** en lactone semble impossible. Il a donc été décidé d'explorer les autres stratégies en commençant par celle de l'activation de l'hydroxyle en groupe partant.

#### 4.3.3.2 Activation de l'alcool en groupe partant

L'exploration de la conversion de l'hydroxyle en groupe partant a été faite par Lucie Guillaume sur le substrat modèle **4.24**. Tout d'abord, l'alcool a été converti soit en acétate **4.25**, soit échangé avec un atome de chlore pour donner le composé halogéné **4.26** (Figure 146). Les deux transformations sont accompagnées de l'épimérisation du produit de départ. Dans le cas de la formation de l'acétate, la proportion du diastéréoisomère *trans* est réduite d'environ de moitié. La chloration du tétrazole oxabicyclique a quant à elle, conduit à la configuration *trans* quasi exclusivement. Ces changements de sélectivité ne suivent pas tout à fait les tendances observées sur les tétrahydropyranes où la force de l'effet anomère est classée selon cet ordre: halogène > AcO > OH.<sup>269</sup> Ce classement a néanmoins été établi sur un système assez différent des substrats d'étude **4.24-4.26** qui possèdent des conformations plus proches d'une demi-chaise. L'encombrement stérique plus important du groupement acétate par rapport au simple hydroxyle peut expliquer pourquoi le diastéréoisomère *cis* est formé en plus grande quantité. En effet, la stabilisation due à l'effet anomère prend en compte à la fois le facteur électronique et le facteur stérique. Si ce dernier est plus important, alors le gain de stabilité obtenu lorsque le groupement est en position pseudo-axiale est moins conséquent.



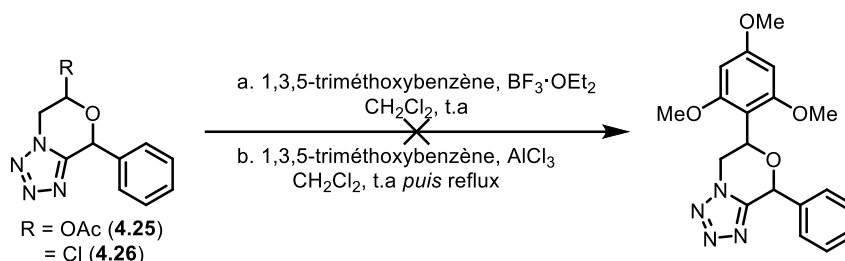
**Figure 146.** Transformation de l'alcool en groupe partant

L'ajout de pyridine en léger excès dans la synthèse de **4.26** a permis de doubler le rendement global de la réaction. Lorsque le chlorure d'oxalyle a été utilisé avec une quantité catalytique de DMF, les rendements obtenus se situaient autour de 35%.

Une fois les composés **4.25** et **4.26** en mains, leur réactivité a été explorée. Les premières réactions visaient à substituer le groupe partant par le 1,3,5-triméthoxybenzène en présence d'un acide de Lewis. Cette alkylation de Friedel-Craft avait plus de chances de réussir avec ce cycle aromatique qu'avec l'anisole de la Polygonapholine. Deux conditions réactionnelles ont été

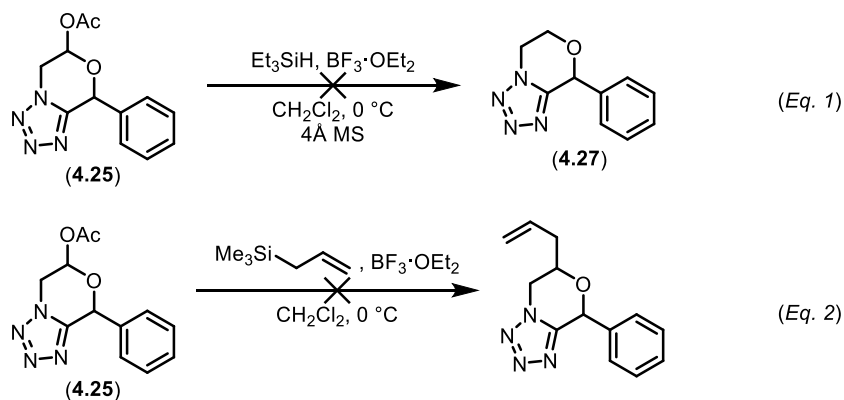


essayées sur les substrats **4.25** et **4.26** (Figure 147). Malheureusement, aucune conversion n'a été obtenue avec les deux acides de Lewis utilisés, même à reflux dans le dichlorométhane. Ces conditions, qui avaient pourtant fonctionné sur un dérivé de glycopyranose, conforte l'hypothèse que la structure rigide du tétrazole oxabicyclique empêche la formation d'une insaturation endocyclique supplémentaire, comme un oxocarbenium dans le cas présent.<sup>270</sup>



**Figure 147.** Tentatives d'implémentation d'un aromatique par réaction de Friedel-Craft

Deux autres activations du substrat **4.25** par le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ont également été tentées dans un type de réaction autre que celui d'une  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . Dans le premier cas, le triéthylsilane a été utilisé afin de réduire le composé en tétrazole oxabicyclique monosubstitué **4.27** (Figure 148 - Équation 1). Cette réaction a été répétée plusieurs fois mais n'a jamais amené à une quelconque conversion du produit de départ. Également, lorsque l'allylsilane a été utilisé, aucune conversion n'a été obtenue (Figure 148 - Équation 2).



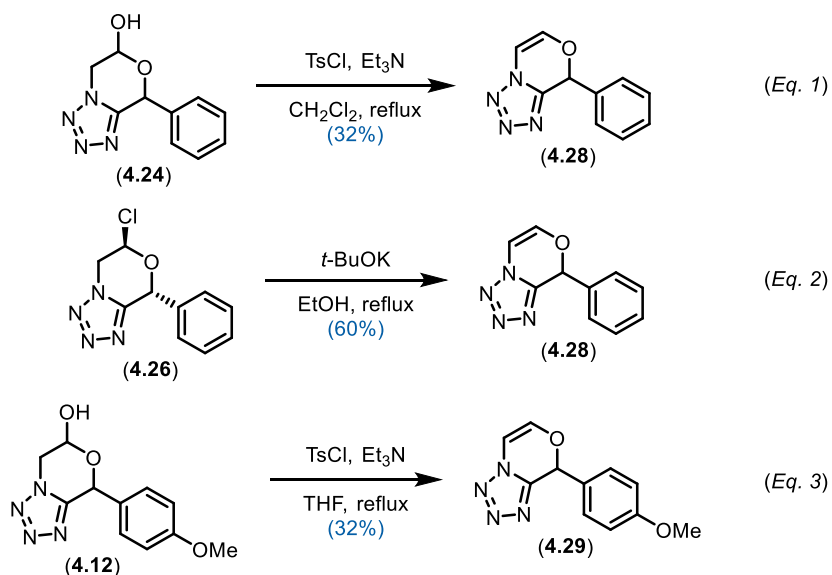
**Figure 148.** Autres réactions essayées sur le substrat **4.25**

Ce constat indique que la formation de l'oxocarbenium est bel et bien le problème car les deux espèces utilisées à la Figure 148 sont plus nucléophiles qu'un groupement aryle. Comme ces

dernières réactions n'ont pas fonctionné, cette voie de synthèse a été abandonnée et la formation de l'alcène endocyclique a été explorée.

#### 4.3.3.3 Formation de l'alcène endocyclique

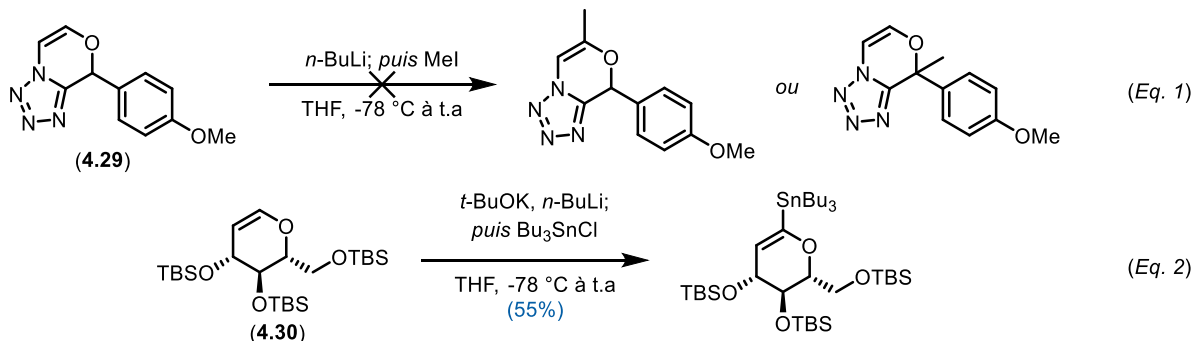
Au vu des résultats précédents, la formation de l'alcène endocyclique semblait compromise à cause des tensions géométriques du motif. Cependant, lorsque l'alcool a été dérivé en groupement tosyloxy à température ambiante, des traces d'alcènes ont été observées par RMN du brut réactionnel. En procédant à la même réaction à reflux, 32% de l'alcène **4.28** ont pu être isolés après purification (Figure 149 - Équation 1). De meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le composé chloré **4.26** a été chauffé à reflux dans l'éthanol en présence de *t*-BuOK (Figure 149 - Équation 2). En changeant le solvant par du THF, la température du reflux a pu être augmentée sans améliorer le rendement de la synthèse de l'alcène **4.29** vis-à-vis du composé **4.28** (Figure 149 - Équation 3).



**Figure 149.** Formation des alcènes endocycliques

Ces résultats indiquent de prime abord que l'alcène est formé préférentiellement lorsque les conditions favorisent l'élimination E<sub>1</sub>. L'élimination E<sub>2</sub> possède en effet des limitations géométriques puisqu'elle nécessite que le groupe partant soit en antipériplanaire du proton en β. Compte tenu de la structure rigide de la molécule, un tel agencement est difficilement obtainable.

Une fois l'alcène **4.29** en mains, la déprotonation du proton éthylénique en  $\alpha$  de l'oxygène a été essayée avec *n*-BuLi. L'iodure de méthyle a été utilisé afin de savoir où la déprotonation allait avoir lieu, suspectant que le proton benzylique puisse lui aussi être réactif (Figure 150 - Équation 1). Malheureusement, la RMN du brut réactionnel a indiqué la dégradation complète du composé par l'absence des protons éthyléniques et du proton benzylique. L'idée se basait sur des résultats obtenus préalablement au sein du groupe lors de la synthèse de C-glycal par inversion de polarité du carbone anomère.<sup>271</sup> La déprotonation du composé **4.30** par la base de Schlosser avait permis l'obtention de l'organostannique correspondant avec 55% de rendement (Figure 150 - Équation 2). Ce type de motif aurait pu être utilisé par la suite pour introduire le cycle aromatique *via* le couplage de Stille et ainsi former le composé **4.22**.



**Figure 150.** Tentative de déprotonation de l'alcène endocyclique

La déprotonation de l'alcène endocyclique n'a pas été explorée davantage à cause de la dégradation du composé **4.29** induite par *n*-BuLi. La présence du cycle tétrazole semblait empêcher la réactivité du motif et la transformation en amine de ce dernier a donc été tentée.

#### 4.3.3.4 Réduction du tétrazole oxabicyclique en morpholine

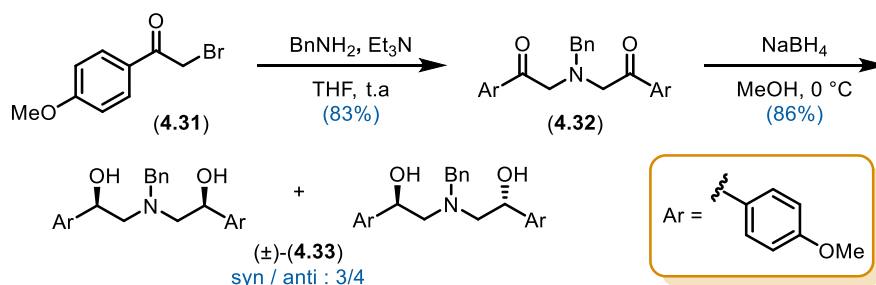
La réduction a été effectuée sur le composé **4.24** dans les conditions développées au chapitre 2. L'action du Super-Hydrate® a conduit à la décomposition du produit de départ. Il est probable que la dégradation soit liée à la déalkylation qui avait également été observée sur les produits d'addition **2.32k-l** (Figure 72). La formation de l'alcoolate est problématique, empêchant toute transformation de l'hydroxyle en groupe partant type méthoxy ou acétate. L'incorporation du groupement aryle est par conséquent impossible à faire directement. Comme cette voie de

synthèse est peu prometteuse, la réduction directe du tétrazole oxabicyclique **4.24** en morpholine a été abandonnée.

Dans le but d'accéder à la Polygonapholine rapidement, la voie utilisant les tétrazoles a été mise de côté au profit de la synthèse de la morpholine par cyclisation de diol. La synthèse de la Chélonine A présentée en introduction de ce chapitre indique qu'il est en effet possible d'obtenir la morpholine 2,6-disubstituée en configuration *cis*. Les travaux préliminaires effectués au laboratoire ont été réalisés avec l'aide d'un étudiant à la maîtrise, Arthur Gaucherand.

#### 4.4 Synthèse de la morpholine par cyclisation de diol

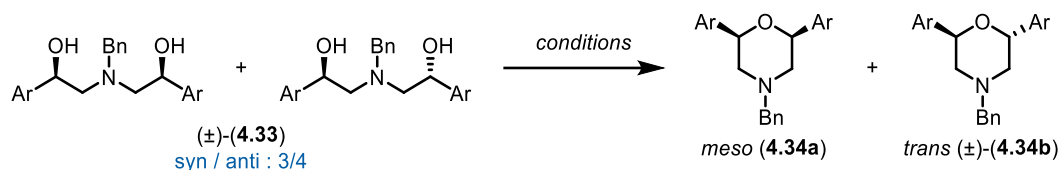
La synthèse de la morpholine **4.9** débute par la dialkylation de la benzylamine avec l' $\alpha$ -bromocétone **4.31**, suivi de la réduction de la dicétone **4.32** avec 4 équivalents de  $\text{NaBH}_4$  pour fournir le mélange *syn/anti* : 3/4 du diol **4.33** après lavages aqueux (Figure 151). Cette voie de synthèse a été favorisée par rapport à l'ouverture de l'époxyde de styrène correspondant afin de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité lié à ce type de motif. En effet, la présence d'un groupement électrodonneur en *para* favorise l'ouverture en position benzylique plutôt qu'en position terminale. Bien que la formation du diol se fasse en deux temps, le rendement sur deux étapes est très bon.



**Figure 151.** Synthèse du diol précurseur de la morpholine

Le mélange de diols **4.33** a par la suite été engagé dans une réaction de cyclisation afin de former le cycle morpholine. Étrangement, cette étape a posé quelques difficultés car la plupart des conditions réactionnelles employées n'ont pas fourni le composé ou seulement avec des rendements modestes (Tableau 21).

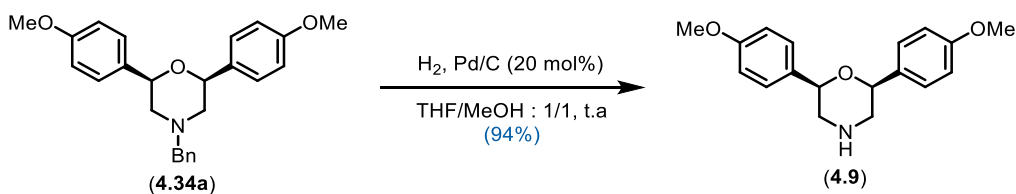
**Tableau 21.** Conditions réactionnelles de la cyclisation du diol **4.33** en morpholine



Entrée	Conditions	Résultat
1	AuCl <sub>3</sub> (0.1 eq.); CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a puis 40 °C	Pas de réaction
2	Ts <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> N; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a	<i>cis/trans</i> : 5/2 (45%)
3	APP; toluène/H <sub>2</sub> O : 12/1, 110 °C	<i>cis/trans</i> : 1/1 (65%)
4	PPh <sub>3</sub> , DIAD; toluène, 0 °C à t.a	<i>cis</i> (22%)
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1 eq.); toluène/H <sub>2</sub> O : 6/1, 110 °C	<i>cis/trans</i> : 4/3 (74%)

Les premières conditions s'appuient sur la déshydratation des alcools benzyliques provoquée par AuCl<sub>3</sub> (entrée 1). Cette réaction avait été élaborée au sein du groupe juste avant la tentative sur le substrat **4.33**.<sup>272</sup> Aucune conversion du diol n'a été observée à température ambiante ou à 40 °C. En utilisant un équivalent d'anhydride *p*-toluènesulfonique, les morpholines ont pu être obtenues avec 45% de rendement favorisant le composé *cis* (entrée 2).<sup>273</sup> Il s'agit d'un ratio isolé, les diastéréoisomères étant séparables sur silice. Comme le ratio des morpholines est différent de celui du diol de départ, ce résultat indique que la réaction passe nécessairement par un intermédiaire de type quinonoïde où le carbocation benzylique est stabilisé par la conjugaison du groupement méthoxy en *para*. En effet, si la réaction se déroulait uniquement par S<sub>N</sub>2, le ratio *syn/anti* devrait être reporté sur le ratio *trans/cis* des morpholines respectivement. Le rendement a été augmenté grâce à l'utilisation de l'acide polyphosphorique (APP) à haute température (entrée 3), réactif qui s'était avéré efficace dans la formation de morpholines et thiomorpholines.<sup>274</sup> Dans ces conditions, un mélange équimolaire des morpholines *cis/trans* a été obtenu. Ces deux réactions semblent donc indiquer que le ratio diastéréomérique dépend essentiellement des conditions réactionnelles mises en place. D'un point de vue manipulateur, l'APP posait des problèmes de répétabilité car sa viscosité importante ne permettait pas son ajout de manière précise. La réaction de Mitsunobu dans des conditions développées par Pal'chikov n'a

fourni que le diastéréoisomère *cis* avec un faible rendement (entrée 4).<sup>275</sup> Enfin, l'acide sulfurique a été utilisé comme substitut de l'acide polyphosphorique permettant l'augmentation du rendement d'environ 10% (entrée 5). La reproductibilité est bien meilleure et les conditions conduisent également à la formation de la morpholine *trans* en bonne quantité. Ces conditions réactionnelles ont donc été choisies car elles donnent accès aux 3 stéréoisomères possibles de la morpholine en une seule étape. La réaction de cyclisation a été répétée plusieurs fois et le ratio *cis/trans* des morpholines est compris entre 4/3 et 5/3, ce qui impliquerait que la réaction soit stéréospécifique. Cependant, compte tenu de la présence d'eau dans le milieu et du ratio différent obtenu avec l'APP, il est peu probable que la réaction avec l'acide sulfurique soit purement de type S<sub>N</sub>2. À noter qu'au stade de **4.34b**, les deux énantiomères *trans* ont pu être séparés par SFC chirale de manière analytique. Ceci a permis la mesure d'un pouvoir rotatoire non-nul pour chaque énantiomère. L'inverse a bien évidemment été observé pour le composé *meso* (**4.34a**) dont le pouvoir rotatoire est nul. Ainsi, cet intermédiaire précoce de la Polygonapholine donne déjà une indication claire sur la stéréochimie réelle du produit naturel qui ne peut être *cis*. Néanmoins, les différents déplacements chimiques des protons H2 et H6 observés en RMN par le groupe du Pr. Lin ne peuvent s'expliquer avec le présent intermédiaire. Il a donc été choisi de poursuivre la synthèse du produit naturel en utilisant le diastéréoisomère *cis*. L'amine a été déprotégée par hydrogénation catalysée au palladium. Après filtration du catalyseur, l'amine libre **4.9** a pu être récupérée avec 94% de rendement (Figure 152). Un mélange THF/MeOH a été utilisé afin d'assurer la solubilité du réactif de départ et d'augmenter l'activité du catalyseur avec un solvant protique polaire.



**Figure 152.** Obtention de la morpholine **4.9**

## 4.5 Dernières étapes de la synthèse de la Polygonapholine

Une fois la morpholine **4.9** en mains, la suite de la synthèse commence par un couplage amide avec l'acide propiolique afin d'installer l'alcyne **4.35** qui permettra le couplage avec l'iodoaryle **4.16** et la formation de l'alcène (Z). Fort du succès de l'estérification de Steglich rencontré lors de la formation de **4.16**, le couplage amide a été effectué dans les mêmes conditions en s'affranchissant du catalyseur de DMAP non nécessaire avec les amines nucléophiles (Figure 153). Le composé **4.35** a pu être isolé avec un excellent rendement après lavages aqueux. La RMN indique un mélange équimolaire de deux espèces qui dédoublent le signal de chaque proton sauf celui de l'alcyne. L'alcyne vrai a ensuite été engagé dans un couplage de Sonogashira avec l'iodoaryle **4.16**. Les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées mais ont fourni le produit couplé **4.36** avec 41% de rendement. Dans ce cas-ci, seuls les protons de la partie morpholine étaient dédoublés alors que ceux de la partie ester cinnamique sont communs aux deux produits (Figure 153). Dans le but de s'assurer qu'il s'agissait en réalité de rotamères, l'acquisition du spectre  $^1\text{H}$  de **4.36** a été réalisée à différentes températures dans le  $\text{DMSO-}d_6$ . La coalescence de certains signaux a seulement débuté à 100 °C et n'a pu être totale même à 120 °C (voir Annexe 5). Après refroidissement à température ambiante, le spectre acquis était identique à celui initial ce qui indique d'une part que le composé **4.36** est stable à haute température, et d'autre part, qu'il s'agit en effet d'un mélange 1/1 de rotamères.

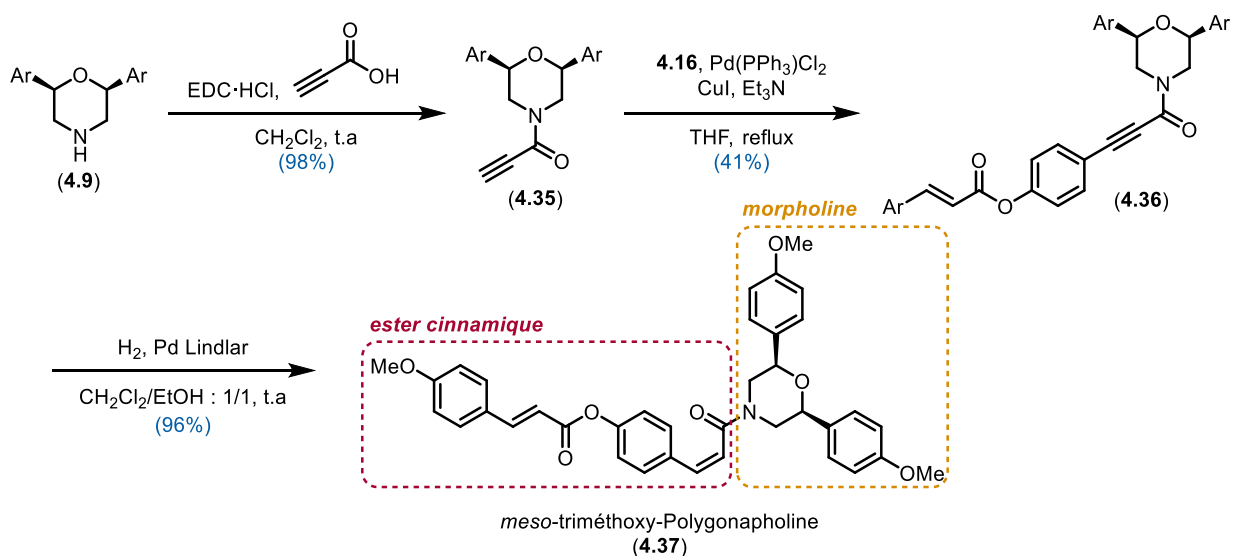
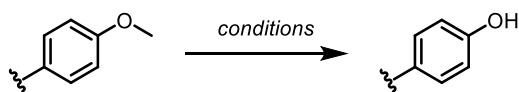


Figure 153. Synthèse de la triméthoxy-Polygonapholine

L'hydrogénation partielle de la triple liaison avec le palladium de Lindlar a fourni, après purification, 96% de triméthoxy-Polygonapholine (**4.37**) avec la configuration (*Z*) souhaitée.

La dernière étape de la synthèse consiste à convertir les anisoles en phénols. Le choix des conditions réactionnelles pour effectuer la dé-O-méthylation est limité. Le réactif souvent utilisé est BBr<sub>3</sub> car il offre l'avantage d'être sélectif et requiert des conditions douces. En traitant l'alcyne **4.36** avec 3.3 équivalents de BBr<sub>3</sub>, seul l'acide 4-méthoxycinnamique a été récupéré quantitativement après traitement aqueux (Tableau 22 - entrée 1). L'ester de phénol est en effet sensible et plus facilement hydrolysable qu'un ester traditionnel du fait que le phénolate soit un meilleur groupe partant qu'un alcoolate. Puisque l'ester semblait problématique, la méthode rapportée par le Pr. Saeed dans la synthèse de l'acide trilépisiumique a été utilisée (entrée 2).<sup>276</sup> Cet acide possède le même ester  $\alpha,\beta$ -insaturé que celui de la Polygonapholine. Malheureusement, la RMN du brut réactionnel a indiqué la dégradation du produit de départ avec la disparition des signaux éthyléniques. Ensuite, une méthode sélective de clivage des éthers vis-à-vis des esters utilisant des thiosilanes a été appliquée dans un premier temps sur la morpholine **4.34a** (entrée 3).<sup>277</sup> La réaction a eu pour effet de convertir un des méthoxy par un groupement TMS qui peut être enlevé plus facilement au besoin. Les conditions n'ont cependant pas montré de sélectivité sur le substrat d'intérêt **4.37** qui s'est dégradé de la même manière qu'avec HBr (entrée 4).

**Tableau 22.** Tentatives de dé-O-méthylation

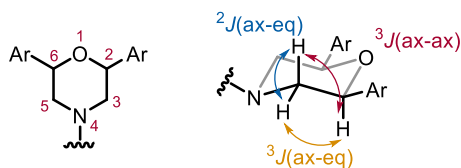


Entrée	Produit de départ	Conditions	Observations
1	<b>4.36</b>	BBr <sub>3</sub> (3.3 eq.); CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C puis t.a	Hydrolyse de l'ester de phénol
2	<b>4.37</b>	HBr (33% AcOH); 120 °C	Dégradation
3	<b>4.34a</b>	EtSSiMe <sub>3</sub> , ZnI <sub>2</sub> , TBAI; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	39% interconversion OMe => OTMS
4	<b>4.37</b>	EtSSiMe <sub>3</sub> , ZnI <sub>2</sub> , TBAI; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux	Dégradation



À ce jour, la Polygonapholine n'a pas pu être isolée. La même stratégie de synthèse pourra être utilisée avec un groupement protecteur différent du méthyléther, également sur le racémique du diastéréoisomère *trans* afin de pouvoir comparer les spectres des produits synthétiques à celui du produit naturel. En l'état, une étude RMN approfondie a donc été réalisée sur le composé triméthylé **4.37** (voir Annexe C). L'environnement chimique et électronique du cycle morpholine est probablement très similaire à celui de la structure rapportée de la Polygonapholine (**1.63**). Ainsi, la comparaison du spectre obtenu avec celui du groupe du Pr. Lin semble appropriée. Les résultats sont consignés dans le Tableau 23.

**Tableau 23.** Comparaison des données RMN du noyau morpholine<sup>a</sup>



Carbone Molécule	2	3	5	6
Lin <i>et al.</i> ( <b>1.86</b> )	73.5 4.69, dd, $J=8.0; 4.8\text{Hz}$	47.9 3.40, m	47.9 3.40, m	73.3 4.73, dd, $J=8.0; 4.8\text{Hz}$
Morpholine <b>4.37</b> Rotamère A	76.9 4.49, dd, $J=10.9; 2.7\text{Hz}$	46.8 4.61, d app, $J=13.1\text{Hz}$ 2.78, dd, $J=13.1; 10.9\text{Hz}$	Idem Carbone 3	Idem Carbone 2
Morpholine <b>4.37</b> Rotamère B	77.5 3.90, dd, $J=10.8; 2.6\text{Hz}$	52.2 3.88-3.85, m 3.01, dd, $J=13.3; 10.8\text{Hz}$	Idem Carbone 3	Idem Carbone 2

<sup>a</sup> Déplacements chimiques en ppm du carbone puis du proton, multiplicités et constantes de couplage. Solvent: CD<sub>3</sub>OD

La variation des déplacements chimiques des protons benzyliques semble suffisamment importante pour confirmer que la différence observée par l'équipe du Pr. Lin ne corresponde pas aux deux rotamères possibles. En effet, un des signaux est observé à 3.90 ppm ce qui est très éloigné des signaux rapportés aux alentours de 4.70 ppm. De plus, l'analyse des rotamères indique que la constante de couplage  $^3J(\text{ax-ax})$  est proche ou supérieure à 11 Hz, ce qui est en

accord avec la courbe de Karplus et fait état d'un angle de torsion d'environ 180° entre les deux protons. La constante de couplage rapportée par le Pr. Lin est plus faible et impliquerait donc qu'il s'agirait plutôt d'un couplage  $^3J(\text{ax-eq})$ . Cette observation est intrigante car s'il s'agissait du diastéréoisomère *trans*, la constante de couplage  $^3J(\text{ax-ax})$  devrait être nécessairement observée. Il reste également étrange qu'aucun rotamère n'ait été rapporté et que le signal des protons benzyliques soient confondus, que ce soit dans le cas d'une configuration *trans* ou même *cis* tel que démontré avec le produit de synthèse. Il est par conséquent impossible d'affirmer de manière certaine que le composé naturel soit le diastéréoisomère *trans* de la molécule proposée **1.63**.

## 4.6 Conclusion

Ce chapitre a présenté les travaux exploratoires de la synthèse totale de l'alkaloïde Polygonapholine. Ce produit naturel a été isolé et rapporté pour la première fois en 1997. Contrairement aux Chélonines A et C, aucune synthèse totale n'a été effectuée à ce jour. Alors que la molécule a été citée dans plusieurs revues, sa structure n'a jamais été remise en cause bien qu'il s'agirait d'un composé *meso* possédant une activité optique.<sup>127,278,279</sup> Cette contradiction, conjointement avec les travaux effectués au chapitre 2, a motivé l'intérêt de la synthèse de la Polygonapholine au laboratoire.

Contrairement à ce qui est usuel en chimie organique, la voie de synthèse proposée s'est appuyée sur la possibilité d'accéder aux trois stéréoisomères de la morpholine en 3 étapes. Quand bien même la synthèse est relativement linéaire, les réactifs mis en jeu sont peu onéreux et la moitié des étapes n'a pas eu recours à une purification sur silice. Ainsi, l'obtention du dernier intermédiaire **4.37** à partir de la benzylamine a été rapide. Hormis le couplage de Sonogashira, les conditions réactionnelles pour chaque étape ont été optimisées et la majorité des rendements sont supérieurs à 80%. Faut de temps, la synthèse n'a pas pu être aboutie à ce jour. Néanmoins, les travaux présentés dans ce manuscrit devraient poser des fondations solides pour parvenir au produit désiré rapidement.

## Conclusion générale et perspectives

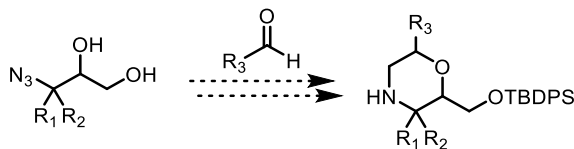
La présente thèse s'est focalisée sur deux types d'azacycles, les tétrazoles et les morpholines. Les chapitres 1 et 1-*bis* ont présenté les différentes voies d'accès à ces deux motifs et les recherches bibliographiques effectuées ont permis de souligner l'importance de ces deux entités dans le domaine de la chimie médicinale et organique. Les tétrazoles sont en effet des isostères d'acides carboxyliques avec un pKa similaire, mais conduisent à une augmentation de la lipophilie du substrat ce qui facilite leur pénétration membranaire. Lorsqu'ils sont 1,5-disubstitués, les tétrazoles imitent une liaison amide *cis* moins contrainte, permettant l'augmentation du degré de liberté. De plus, les tétrazoles peuvent également agir comme accepteurs de liaison hydrogène grâce à la basicité de leurs azotes au sens de Lewis. Toutes ces propriétés intrinsèques au tétrazole font de cet hétérocycle un motif de choix dans l'élaboration de nouveaux médicaments, comme peuvent en témoigner les blockbusters de la série des "artans".

Les morpholines sont quant à elles, des structures privilégiées permettant la ligation avec différents récepteurs tout en possédant des propriétés hydrophobes. Ce sont des cycles présents dans la nature qui agissent dans de nombreux domaines de la chimie médicinale. Ce cycle est couramment utilisé dans la modulation des propriétés pharmacocinétiques du candidat médicament. Également, les morpholines peuvent servir de cycles contraints lorsqu'elles sont pontées. La diversité des substitutions possibles stimule la découverte de nouvelles méthodes de synthèse, même encore aujourd'hui.

Les travaux présentés au chapitre 2 se sont inscrits dans la continuité de ce qui avait été fait préalablement au sein du groupe sur la synthèse des tétrazoles oxabicycliques.<sup>92</sup> En utilisant un précédent du clivage réductif des tétrazoles en amines tombé dans l'oubli, l'optimisation des conditions réactionnelles a permis l'obtention de morpholines 2,6-polysubstituées.<sup>149</sup> Pour les disubstituées, la morpholine *trans* a été formée majoritairement. Peu de méthodes permettent cette diastéréosélectivité étant donné que la morpholine *cis* est favorisée thermodynamiquement. Également, l'acidité du proton benzylique a été exploitée en ajoutant

une substitution supplémentaire, conduisant aux morpholines 2,2',6-trisubstituées après clivage du tétrazole. La réduction des tétrazoles oxabicycliques obtenus à partir de cétales offre l'accès à des morpholines 2,2',6-trisubstituées contenant des cycles spiro. Cet agencement contraint occupe les trois dimensions de l'espace et s'avère intéressant en chimie médicinale. Enfin, le mécanisme de la réaction, notamment celui de l'épimérisation, a été élucidé grâce à une étude expérimentale poussée faisant appel au marquage isotopique du substrat et des agents réducteurs. Ces travaux ont été publiés dans le journal scientifique *Organic Letters* en Juin 2019.<sup>174</sup>

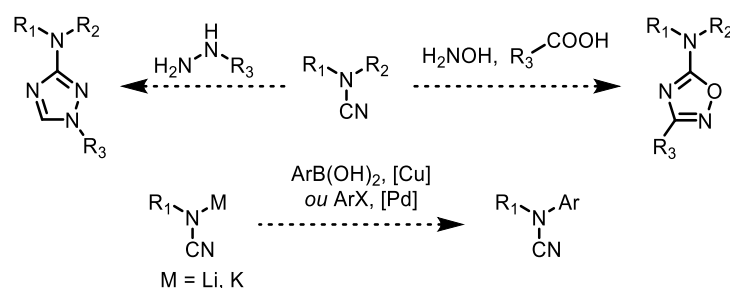
En perspective, une étude DFT des intermédiaires pourrait être faite afin de confirmer la véracité du mécanisme proposé et de quantifier théoriquement la différence des énergies d'activation dans l'obtention de la morpholine *trans* vis-à-vis de la morpholine *cis*. Enfin, il serait possible d'augmenter le degré de substitution de la morpholine, notamment en position 3, en utilisant un azido-glycérol substitué tel que dessiné ci-après:



La formation de cyanamides à partir de tétrazoles 1-substitués par l'action d'une base forte est décrite au chapitre 3. Les cyanamides forment une entité intéressante du fait de leur réactivité riche, conférée par le caractère à la fois électrophile et nucléophile de ce groupement fonctionnel. Même si les cyanamides sont connues depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle, les méthodes pour les synthétiser se sont appuyées sur l'utilisation de composés toxiques à base de cyanure.<sup>178</sup> La dégradation des 5-métallotétrazoles en cyanamides a été rapportée pour la première fois en 1932 mais a toujours été considérée comme secondaire et non voulue.<sup>234</sup> Le chapitre 3 a présenté l'utilisation de cette réaction à des fins synthétiques. Les cyanamides sont obtenues en 1h et peuvent être alkylées *in situ*, permettant l'accès à de nombreux substrats en un temps limité. Une nouveauté supplémentaire a été apportée en isolant les sels de cyanamidures intermédiaires. Leur grande stabilité permet un stockage facile à température ambiante pour une utilisation ultérieure. Outre

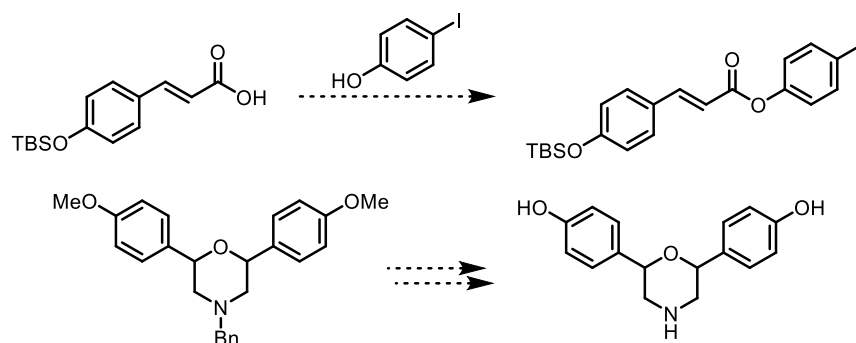
l'aspect pratique de la méthode, celle-ci s'affranchit de toute source de cyanure dans le milieu réactionnel, ce qui représente une première dans la synthèse de cyanamides. Ces cyanamides ont par la suite été diversifiées en amidines par addition d'organolithiens sur le carbone électrophile, permettant la création de liaison C-C. Aussi surprenant que cela puisse paraître, seuls trois exemples d'addition de Grignard sur les cyanamides avaient été rapportés depuis 1916.<sup>197</sup> Ce moyen d'accès aux amidines présente l'avantage de se faire en conditions douces et de diversifier l'amidine intermédiaire en l'alkylant *in situ*, permettant la formation d'une liaison N-C supplémentaire en une seule étape. Ces travaux ont été publiés dans le journal scientifique *Organic Letters* en Octobre 2020.<sup>257</sup>

Comme la dégradation du tétrazole est rapide et que le THF solubilise partiellement les sels intermédiaires, il devrait être possible d'appliquer la méthode en flux continu. Ceci pourrait permettre son utilisation à l'échelle industrielle. L'exploration de la réactivité des cyanamides a aussi indiqué la possibilité de former des aminooxadiazoles. Les conditions nécessitent d'être optimisées afin d'augmenter le rendement. En outre, des nucléophiles autres que l'hydroxylamine pourraient être utilisés, fournissant des aminotriazoles dans le cas d'hydrazines par exemple. Ceci permettrait la synthèse de nouveaux hétérocycles substitués. Les sels de cyanamidure pourraient être utilisés dans des couplages type Buchwald-Hartwig ou Chan-Lam dans le but de diversifier le motif de substitution des cyanamides présentées dans ce manuscrit:



Enfin, le chapitre 4 a présenté l'exploration de la synthèse totale de la Polygonapholine, un alcaloïde isolé en 1997.<sup>120</sup> La molécule n'a jamais été synthétisée en laboratoire et nécessite une confirmation de la structure proposée puisque celle-ci possède une activité optique malgré le fait qu'elle soit *meso*. Suspectant que l'erreur soit due à une mauvaise attribution de la stéréochimie

du cycle morpholine, la voie de synthèse de première génération mise en place au laboratoire a été optimisée dans le but d'obtenir les deux diastéréoisomères *cis* et *trans*. La majorité des étapes donne de bons rendements et la *cis*-triméthoxy Polygonapholine a pu être isolée. La comparaison des spectres RMN obtenus par rapport à ceux publiés ne permet pas, en l'état, d'affirmer de façon certaine que le produit naturel est effectivement *trans*. Par manque de temps, la synthèse n'a pas pu être achevée à cause de la fragilité de l'ester de phénol dans les conditions de déprotection du groupement méthoxy. Néanmoins, le travail effectué jusqu'alors atteste la viabilité de la route proposée et seul le groupement protecteur des cycles phénols devra être changé à l'avenir. Celui-ci pourrait être enlevé avant le couplage de Sonogashira pour la partie morpholine, et protégé avec un groupement silylé pour la partie ester cinnamique, tel que dessiné ci-après :



La déprotection en phénols ne devrait pas être problématique à ce stade puisque le groupement fonctionnel ne devrait pas être incompatible avec les étapes suivantes. S'il s'avérait que ce soit le cas, il faudrait avoir recours à la protection des hydroxyles avec un groupement TBS.

## Références bibliographiques

- (1) Cragg, G. M.; Newman, D. J. Biodiversity: A Continuing Source of Novel Drug Leads. *Pure and Applied Chemistry* **2005**, *77*, 7–24.
- (2) Dias, D. A.; Urban, S.; Roessner, U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
- (3) Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products* **2016**, *79*, 629–661.
- (4) Joule, J. A. *Natural Products Containing Nitrogen Heterocycles-Some Highlights 1990-2015*; Elsevier Ltd, 2016; Vol. 119.
- (5) Iupac. IUPAC Gold Book - Heterocyclic Compounds. **2014**, 1307, 2798.
- (6) Walsh, C. T. Nature Loves Nitrogen Heterocycles. *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 3075–3081.
- (7) Florkin, M. The Discovery of Adenosine Triphosphate and the Establishment of Its Structure. *Journal of the History of Biology* **1991**, *24*, 145–154.
- (8) Bronner, S. M.; Im, G. Y. J.; Garg, N. K. Indoles and Indolizidines. *Heterocycles in Natural Product Synthesis* **2011**, 221–265.
- (9) Muñoz, J.; Köck, M. Hybrid Pyrrole-Imidazole Alkaloids from the Sponge *Agelas Sceptrum*. *Journal of Natural Products* **2016**, *79*, 434–437.
- (10) Forte, B.; Malgesini, B.; Piutti, C.; Quartieri, F.; Scolaro, A.; Papeo, G. A Submarine Journey: The Pyrrole-Imidazole Alkaloids. *Marine Drugs* **2009**, *7*, 705–753.
- (11) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. Total Synthesis of Palau'amine. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49*, 1095–1098.
- (12) Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. Total Synthesis of Palau' Amine. *Nature Communications* **2015**, *6*, 8731–8739.
- (13) Eric Ballard, T.; Richards, J. J.; Wolfe, A. L.; Melander, C. Synthesis and Antibiofilm Activity

of a Second-Generation Reverse-Amide Oroidin Library: A Structure-Activity Relationship Study. *Chemistry - A European Journal* **2008**, *14*, 10745–10761.

- (14) L, Z.; X-M, P.; Damu, G. L. V; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Medicinal Research Reviews* **2014**, *34*, 340–437.
- (15) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (16) Aguilera, D. G.; Tsimberidou, A. M. Dasatinib in Chronic Myeloid Leukemia: A Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2009**, *5*, 281–289.
- (17) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *Journal of Chemical Education* **2010**, *87*, 1348–1349.
- (18) Simpson, K. L.; McClellan, K. J. Losartan. A Review of Its Use, with Special Focus on Elderly Patients. *Drugs and Aging* **2000**, *16*, 227–250.
- (19) Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A. Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, No. 31, 6101–6118.
- (20) Benson, F. R. The Chemistry of the Tetrazoles. *Chemical Reviews* **1947**, *41*, 1–61.
- (21) Popova, E. A.; Trifonov, R. E. Synthesis and Biological Properties of Amino Acids and Peptides Containing a Tetrazolyl Moiety. *Russian Chemical Reviews* **2015**, *84*, 891–916.
- (22) Mittal, R.; Awasthi, S. K. Recent Advances in the Synthesis of 5-Substituted 1 H-Tetrazoles: A Complete Survey (2013-2018). *Synthesis* **2019**, *51*, 3765–3783.
- (23) Bladin, J. A. Ueber Verbindungen, Welche Sich Vom Dicyanphenylhydrazin Ableiten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2907–2912.
- (24) Hantzsch, A.; Vagt, A. Mittheilungen Aus Dem Chemischen Institut Der Universitat



- Wiirzburg. Ueber Das Sogenannte Diazoguanidin ; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *314*, 339–369.
- (25) Catalan, J.; Menendez, M.; Elguero, J. On the Relationships between Basicity and Acidity in Azoles. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1985**, *1*, I30–I33.
- (26) Hossain, M. B.; van der Helm, D.; Sanduja, R.; Alam, M. Structure of 6-Azidotetrazolo[5,1-a]Phthalazine, C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>8</sub>, Isolated from the Toxic Dinoflagellate *Gymnodinium Breve*. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* **1985**, *41*, 1199–1202.
- (27) Stollé, R.; Storch, H. Über Die Umsetzung von Dichlor-1,4-Phthalazin Mit Natriumazid. *J. Prakt. Chem.* **1932**, *135*, 128–136.
- (28) Cho, J. Y.; Kwon, H. C.; Williams, P. G.; Jensen, P. R.; Fenical, W. Azamerone, a Terpenoid Phthalazinone from a Marine-Derived Bacterium Related to the Genus *Streptomyces* (Actinomycetales). *Organic Letters* **2006**, *8*, 2471–2474.
- (29) Behringer, H.; Matner, M. EIN NEUER ABBAU DES TETRAZOLRINGS ACETYLENE AUS SUBSTITUIERTEN 5-METHYL-1H-TETRAZOLEN. *Tetrahedron Letters* **1966**, *15*, 1663–1669.
- (30) Wardrop, D. J.; Komenda, J. P. Dehydrative Fragmentation of 5-Hydroxyalkyl-1 h - Tetrazoles: A Mild Route to Alkylidenecarbenes. *Organic Letters* **2012**, *14*, 1548–1551.
- (31) Knorr, R. Alkylidenecarbenes, Alkylidenecarbenoids, and Competing Species: Which Is Responsible for Vinylic Nucleophilic Substitution, [1 + 2] Cycloadditions, 1,5-CH Insertions, and the Fritsch-Buttenberg-Wiechell Rearrangement? *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 3795–3849.
- (32) Yoneyama, H.; Numata, M.; Uemura, K.; Usami, Y.; Harusawa, S. Transformation of Carbonyl Compounds into Homologous Alkynes under Neutral Conditions: Fragmentation of Tetrazoles Derived from Cyanophosphates. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 5538–5556.
- (33) Quinodoz, P.; Wright, K.; Drouillat, B.; Kletsii, M. E.; Burov, O. N.; Lisovin, A. V.; Couty, F.  $\alpha$ -Hydroxy-Tetrazoles as Latent Ethynyl Moieties: A Mechanistic Investigation. *European*

*Journal of Organic Chemistry* **2019**, 2019, 342–350.

- (34) Yoneyama, H.; Uemura, K.; Usami, Y.; Harusawa, S. Synthesis of Five-Membered Unsaturated Compounds from Ketones via Cyanophosphates under Neutral Conditions: [1,5]-C–H Insertion of Alkylidene Carbenes Generated by Tetrazole Fragmentation. *Tetrahedron* **2017**, 73, 6109–6117.
- (35) Russell, M. A.; Laws, A. P.; Atherton, J. H.; Page, M. I. The Mechanism of the Phosphoramidite Synthesis of Polynucleotides. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, 6, 3270–3275.
- (36) Berner, S.; Mühlegger, K.; Seliger, H. Studies on the Role of Tetrazole in the Activation of Phosphoramidites. *Nucleic Acids Research* **1989**, 17, 853–864.
- (37) Bhatt, U. Five-Membered Heterocycles with Four Heteroatoms: Tetrazoles. *Modern Heterocyclic Chemistry* **2011**, 3, 1401–1430.
- (38) Stawinski, J.; Hozumi, T.; Narang, S. A. Arylsulfonyltetrazoles as Highly Efficient Condensing Reagents for Polynucleotide Synthesis. *Canadian Journal of Chemistry* **1976**, 54, 670–672.
- (39) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. Organocatalysis with Proline Derivatives: Improved Catalysts for the Asymmetric Mannich, Nitro-Michael and Aldol Reactions. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2005**, 3, 84–96.
- (40) Flippin, L. A. Directed Metalation and New Synthetic Transformations of 5-Aryltetrazoles. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 6857–6860.
- (41) Rhonnstad, P.; Wensbo, D. On the Relative Strength of the 1H-Tetrazol-5-Yl- and the 2-(Triphenylmethyl)-2H-Tetrazol-5-Yl-Group in Directed Ortho-Lithiation. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 3137–3139.
- (42) Seki, M. Highly Efficient Catalytic System for C–H Activation: A Practical Approach to Angiotensin II Receptor Blockers. *ACS Catalysis* **2011**, 1, 607–610.
- (43) Wang, L.; Wu, W.; Chen, Q.; He, M. Rhodium-Catalyzed Olefination of Aryl Tetrazoles via Direct C–H Bond Activation. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2014**, 12, 7923–7926.

- (44) Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. Tetrazoles for Biomedicine. *Russian Chemical Reviews* **2019**, *88*, 644–676.
- (45) Ballatore, C.; Huryn, D. M.; Smith, A. B. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 385–395.
- (46) Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. Drugs in the Tetrazole Series. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2007**, *43*, 1–9.
- (47) Herr, R. J. 5-Substituted-1H-Tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: Medicinal Chemistry and Synthetic Methods. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2002**, *10*, 3379–3393.
- (48) Allen, F. H.; Groom, C. R.; Liebeschuetz, J. W.; Bardwell, D. A.; Olsson, T. S. G.; Wood, P. A. The Hydrogen Bond Environments of 1 H -Tetrazole and Tetrazolate Rings: The Structural Basis for Tetrazole-Carboxylic Acid Bioisosterism. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2012**, *52*, 857–866.
- (49) Costantino, G.; Maltoni, K.; Marinozzi, M.; Camaioni, E.; Prezeau, L.; Pin, J.; Pellicciari, R.; Universita, F. Synthesis and Biological Evaluation of 2- ( 3 H - ( 1 H -Tetrazol-5-Yl ) Receptor Antagonist. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2001**, *9*, 221–227.
- (50) Hayashi, R.; Kitamoto, N.; Iizawa, Y.; Ichikawa, T.; Itoh, K.; Kitazaki, T.; Okonogi, K. Efficacy of TAK-457, a Novel Intravenous Triazole, against Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2002**, *46*, 283–287.
- (51) Qian, A.; Zheng, Y.; Wang, R.; Wei, J.; Cui, Y.; Cao, X.; Yang, Y. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies of Novel Tetrazole Antifungal Agents with Potent Activity, Broad Antifungal Spectrum and High Selectivity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2018**, *28*, 344–350.
- (52) Zabrocki, J.; Smith, G. D.; Dunbar, J. B.; Iijima, H.; Marshall, G. R. Conformational Mimicry. 1. 1,5-Disubstituted Tetrazole Ring as a Surrogate for the Cis Amide Bond. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 5875–5880.
- (53) Abell, A. D.; Foulds, G. J. Synthesis of a Cis-Conformationally Restricted Peptide Bond

- Isostere and Its Application to the Inhibition of the HIV-1 Protease. *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions 1* **1997**, No. 17, 2475–2482.
- (54) Jawabrah Al-Hourani, B.; Al-Awaida, W.; Matalka, K. Z.; El-Barghouthi, M. I.; Alsoubani, F.; Wuest, F. Structure–Activity Relationship of Novel Series of 1,5-Disubstituted Tetrazoles as Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Design, Synthesis, Bioassay Screening and Molecular Docking Studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *26*, 4757–4762.
- (55) Łukowska-Chojnacka, E.; Kowalkowska, A.; Gizińska, M.; Koronkiewicz, M.; Staniszevska, M. Synthesis of Tetrazole Derivatives Bearing Pyrrolidine Scaffold and Evaluation of Their Antifungal Activity against *Candida Albicans*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *164*, 106–120.
- (56) Garfinkle, J.; Ezzili, C.; Rayl, T. J.; Hochstatter, D. G.; Hwang, I.; Boger, D. L. Optimization of the Central Heterocycle of  $\alpha$ -Ketoheterocycle Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 4392–4403.
- (57) Aromí, G.; Barrios, L. A.; Roubeau, O.; Gamez, P. Triazoles and Tetrazoles: Prime Ligands to Generate Remarkable Coordination Materials. *Coordination Chemistry Reviews* **2011**, *255*, 485–546.
- (58) Kumar, R.; Vaish, A.; Runčevski, T.; Tsarevsky, N. V. Hypervalent Iodine Compounds with Tetrazole Ligands. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 12496–12506.
- (59) Garber, L. L.; Brubaker, C. H. Bis (1-Substituted 5-Tetrazolyl) Nickel (II) Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 309–312.
- (60) Franke, P. L.; Groeneveld, W. L. Tetrazoles as Ligands, Part III. Transition Metal Complexes of 1-Alkyltetrazoles. *Transition Metal Chemistry* **1981**, *6*, 54–56.
- (61) Garber, L. L.; Brubaker, C. H. A Nickel-Carbon Bond in Bis(1-Methyl-5-Tetrazolyl)Nickel (II). *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 4266–4267.
- (62) Ostrovskii, V. a; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E. 6.07 - Tetrazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry {III}* **2008**, 257–423.

- (63) Mihina, J. S.; Herbst, R. M. The Reaction of Nitriles with Hydrazoic Acid: Synthesis of Monosubstituted Tetrazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1950**, *15*, 1082–1092.
- (64) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 3908–3911.
- (65) Cantillo, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Mechanistic Insights on Azide-Nitrile Cycloadditions: On the Dialkyltin Oxide-Trimethylsilyl Azide Route and a New Vilsmeier-Haack-Type Organocatalyst. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 4465–4475.
- (66) Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. *Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16)*; Elsevier Ltd, 2017; Vol. 123.
- (67) Wittenberger, S. J.; Donner, B. G. Dialkyltin Oxide Mediated Addition of Trimethylsilyl Azide to Nitriles. A Novel Preparation of 5-Substituted Tetrazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 4139–4141.
- (68) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. Preparation of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 7945–7950.
- (69) Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. Mechanisms of Tetrazole Formation by Addition of Azide to Nitriles. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 12210–12216.
- (70) Himo, F.; Demko, Z. P.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B. Why Is Tetrazole Formation by Addition of Azide to Organic Nitriles Catalyzed by Zinc(II) Salts? *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9983–9987.
- (71) Cantillo, D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. An Experimental and Computational Assessment of Acid-Catalyzed Azide-Nitrile Cycloadditions. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 10882–10890.
- (72) Patil, U. B.; Kumthekar, K. R.; Nagarkar, J. M. A Novel Method for the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazole from Oxime and Sodium Azide. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 3706–3709.

- (73) Ishihara, K.; Kawashima, M.; Shioiri, T.; Matsugi, M. Synthesis of 5-Substituted 1 H - Tetrazoles from Aldoximes Using Diphenyl Phosphorazidate. *Synlett* **2016**, *27*, 2225–2228.
- (74) Ishihara, K.; Kawashima, M.; Matsumoto, T.; Shioiri, T.; Matsugi, M. A Practical Synthesis of 5-Substituted 1 H -Tetrazoles from Aldoximes Employing the Azide Anion from Diphenyl Phosphorazidate. *Synthesis* **2018**, *50*, 1293–1300.
- (75) Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; Popavskii, V. S. Advances in the Chemistry of Tetrazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1982**, 965–988.
- (76) Fallon, F. G.; Herbst, R. M. Synthesis of 1-Substituted Tetrazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1957**, *22*, 933–936.
- (77) Chen, Y. Y.; Lin, W. X.; Hsu, K. W.; Li, W. C.; Wang, C. H.; Yu, J. P.; Chang, C. W.; Qiu, S. B.; Hsieh, P. S.; Chen, Y. W.; et al. Synthesis of Boron-Containing Tetrazoles under Neutral Microwave-Assisted Conditions. *Research on Chemical Intermediates* **2019**, *45*, 5375–5388.
- (78) Takashi Kamiya and Yoshihisa Saito. Process for Preparing 1H-Tetrazole Compounds, 1973.
- (79) Gaponik, P. N.; Karavai, V. P.; Grigor'ev, Y. V. Synthesis of 1-Substituted Tetrazoles by Heterocyclization of Primary Amines, Orthoformic Ester, and Sodium Azide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1985**, 1255–1258.
- (80) Grigoriev, Y. V.; Voitekhovich, S. V.; Karavai, V. P.; Ivashkevich, O. A. Synthesis of Tetrazole and Its Derivatives by Heterocyclization Reaction Involving Primary Amines, Orthoesters, and Azides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2017**, *53*, 670–681.
- (81) Potewar, T. M.; Siddiqui, S. A.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. Efficient and Rapid Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-Tetrazoles in the Acidic Ionic Liquid 1-n-Butylimidazolium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 1721–1724.
- (82) Su, W. K.; Hong, Z.; Shan, W. G.; Zhang, X. X. A Facile Synthesis of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-Tetrazoles Catalyzed by Ytterbium Triflate Hydrate. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *12*, 2723–2726.

- (83) Ek, F.; Manner, S.; Wistrand, L. G.; Frejd, T. Synthesis of Fused Tetrazole Derivatives via a Tandem Cycloaddition and N-Allylation Reaction and Parallel Synthesis of Fused Tetrazole Amines. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 1346–1352.
- (84) Wittenberger, S. J. Recent Developments in Tetrazole Chemistry. A Review. *Organic Preparations and Procedures International* **1994**, *26*, 499–531.
- (85) Harvill, E. K.; Herbst, R. M.; Schreiner, E. C.; Roberts, C. W. The Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1950**, *15*, 662–670.
- (86) Duncia, J. V.; Santella, J. B.; Pierce, M. E. Three Synthetic Routes to a Sterically Hindered Tetrazole. A New One-Step Mild Conversion of an Amide into a Tetrazole. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 2395–2400.
- (87) Thomas, E. W. The Conversion of Secondary Amides to Tetrazoles with Trifluoromethanesulfonic Anhydride and Sodium Azide. *Synthesis* **1993**, 767–768.
- (88) von Kereszty, V.; Wolf, E. Method for Producing Cyclical Disubstituted Tetrazoles. 2020937, 1935.
- (89) Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. Synthesis of Heterocyclic Compounds from Aryl Azides. IV. Benzo-, Methoxy-, and Chloro-Carbazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1958**, *23*, 524–529.
- (90) Carpenter, W. R. The Formation of Tetrazoles by the Condensation of Organic Azides with Nitriles. *Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27*, 2085–2088.
- (91) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Sulfonyl Tetrazoles from Azides and Sulfonyl Cyanides. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41*, 2110–2113.
- (92) Hanessian, S.; Simard, D.; Deschênes-Simard, B.; Chenel, C.; Haak, E. Proximity-Assisted Cycloaddition Reactions - Facile Lewis Acid-Mediated Synthesis of Diversely Functionalized Bicyclic Tetrazoles. *Organic Letters* **2008**, *10*, 1381–1384.
- (93) Ugi, I.; Meyr, R. Erweiterter Anwendungsbereich Der Passerini-Reaktion. *Chem. Ber.* **1961**,

94, 2229–2233.

- (94) Marcaccini, S.; Torroba, T. The Use of the Ugi Four-Component Condensation. *Nature Protocols* **2007**, *2*, 632–639.
- (95) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. *ACS Omega* **2020**, *5*, 972–979.
- (96) Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. Tetrazoles via Multicomponent Reactions. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, 1970–2042.
- (97) Maleki, A.; Sarvary, A. Synthesis of Tetrazoles via Isocyanide-Based Reactions. *RSC Advances* **2015**, *5*, 60938–60955.
- (98) Raap, R. Reactions of 1-Substituted 5-Tetrazolylithium Compounds ; Preparation of 5-Substituted 1-Methyltetrazoles. *Canadian Journal of Chemistry* **1971**, *49*, 2139–2142.
- (99) Alexakos, P. D.; Wardrop, D. J. N-Morpholinomethyl-5-Lithiotetrazole: A Reagent for the One-Pot Synthesis of 5-(1-Hydroxyalkyl)Tetrazoles. *Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*, 12430–12436.
- (100) Bookser, B. C. 2-Benzyloxymethyl-5-(Tributylstannyl)Tetrazole. A Reagent for the Preparation of 5-Aryl- and 5-Heteroaryl-1H-Tetrazoles via the Stille Reaction. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 2805–2809.
- (101) Satoh, Y.; Marcopulos, N. Application of 5-Lithiotetrazoles in Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 1759–1762.
- (102) Satoh, Y.; Moliterni, J. Homologation of 1-(Benzyloxymethyl)-1H Tetrazole via Lithiation. *Synlett* **1997**, *67*, 528–530.
- (103) Schroeter, G. Über Umlagerungen (III. Abhandlung). *Ber* **1911**, *44*, 1201–1209.
- (104) Schmidt, K. F. Über Den Imin-Rest. *Ber* **1924**, *57*, 704–706.
- (105) Harvill, E. K.; Roberts, C. W.; Herbst, R. M.; Roberts, C. W.; Herbst, R. M. The Synthesis of



- Alkylated Pentamethylenetetrazole Derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **1950**, *15*, 58–67.
- (106) Cristau, H. J.; Marat, X.; Vors, J. P.; Pirat, J. L. A Convenient Synthesis of Tetrazole, Precursors of  $\alpha$ -Dialkylated  $\alpha$ -Amino Acids, by Reaction of Trimethylsilyl Azide with  $\alpha$ -Dialkylated  $\beta$ -Ketoesters. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 3179–3181.
- (107) Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M. Stereospecific Synthesis of 1,5-Disubstituted Tetrazoles from Ketoximes via a Beckmann Rearrangement Facilitated by Diphenyl Phosphorazidate. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 1295–1298.
- (108) Koldobskii, G. I.; Kharbash, R. B. 2-Substituted and 2,5-Disubstituted Tetrazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2003**, *39*, 453.
- (109) Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A.; Kondo, K. A Facile Synthesis of 2,5-Disubstituted Tetrazoles by the Reaction of Phenylsulfonylhydrazones with Arenediazonium Salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1976**, *49*, 1920–1923.
- (110) Ramanathan, M.; Wang, Y. H.; Liu, S. T. One-Pot Reactions for Synthesis of 2,5-Substituted Tetrazoles from Aryldiazonium Salts and Amidines. *Organic Letters* **2015**, *17*, 5886–5889.
- (111) Imai, T.; Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. Preparation of 5-Aryl-2-Alkyltetrazoles with Aromatic Aldehydes, Alkylhydrazine, Di-Tert-Butyl Azodicarboxylate, and [Bis(Trifluoroacetoxy)Iodo]Benzene. *Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 3975–3980.
- (112) Capparelli, A. L.; Marañón, J.; Sorarrain, O. M.; Filgueria, R. R. A Theoretical Conformational Analysis of Morpholine. *Journal of Molecular Structure* **1974**, *23*, 145–151.
- (113) Xu, S.; Otto, F. D.; Mather, A. E. Dissociation Constants of Some Alkanolamines. *Canadian Journal of Chemistry* **1993**, *71*, 1048–1050.
- (114) Rekka, E. A.; Kourounakis, P. N. Medicinal Chemistry of 2,2,4-Substituted Morpholines. *Curr. Med. Chem* **2010**, *17*, 3422–3430.
- (115) Knorr, L. Synthesen in Der "Oxazinreihe." *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 2081–2099.

- (116) Hampton, B. L.; Pollard, C. B. A New Synthesis of Morpholine. *Journal of the American Chemical Society* **1936**, *58*, 2338–2339.
- (117) Bobzin, S. C.; Faulkner, D. J. Aromatic Alkaloids from the Marine Sponge *Chelonaplyaila* Sp. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 4403–4407.
- (118) Tong, X. G.; Zhou, L. L.; Wang, Y. H.; Xia, C.; Wang, Y.; Liang, M.; Hou, F. F.; Cheng, Y. X. Acortatarins A and B, Two Novel Antioxidative Spiroalkaloids with a Naturally Unusual Morpholine Motif from *Acorus Tatarinowii*. *Organic Letters* **2010**, *12*, 1844–1847.
- (119) Guo, J. L.; Feng, Z. M.; Yang, Y. J.; Zhang, Z. W.; Zhang, P. C. Pollenopyrroside A and B, Novel Pyrrole Keto-hexoside Derivatives from Bee-Collected *Brassica Campestris* Pollen. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2010**, *58*, 983–985.
- (120) Lin, C. N.; Huang, P. L.; Lu, C. M.; Wu, R. R.; Hu, W. P.; Wang, J. J. Polygonapholine, an Alkaloid with a Novel Skeleton, Isolated from *Polygonatum Alte-Lobatum*. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2025–2028.
- (121) Kourounakis, A. P.; Xanthopoulos, D.; Tzara, A. Morpholine as a Privileged Structure: A Review on the Medicinal Chemistry and Pharmacological Activity of Morpholine Containing Bioactive Molecules. *Medicinal Research Reviews* **2020**, *40*, 709–752.
- (122) Cakmak, M.; Mayer, P.; Trauner, D. An Efficient Synthesis of Loline Alkaloids. *Nature Chemistry* **2011**, *3*, 543–545.
- (123) Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F. The Impact of Aromatic Ring Count on Compound Developability - Are Too Many Aromatic Rings a Liability in Drug Design? *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1011–1020.
- (124) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 6752–6756.
- (125) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. From Oxiranes to Oligomers: Architectures of U.S. FDA Approved Pharmaceuticals Containing Oxygen Heterocycles.

*Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 10996–11020.

- (126) Evans, J. Psychosis and Addiction to Phenmetrazine (Preludin). *Lancet* **1959**, *2*, 152–155.
- (127) Pal'chikov, V. A. Morpholines. Synthesis and Biological Activity. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2013**, *49*, 787–814.
- (128) Tzara, A.; Xanthopoulos, D.; Kourounakis, A. P. Morpholine As a Scaffold in Medicinal Chemistry: An Update on Synthetic Strategies. *ChemMedChem* **2020**, *15*, 392–403.
- (129) Otto, W. Optisch Aktives 2-Phenyl-3,4-Dimethyl-Morpholin. *Angewandte Chemie* **1956**, *68*, 181–182.
- (130) Brands, K. M. J.; Payack, J. F.; Rosen, J. D.; Nelson, T. D.; Candelario, A.; Huffman, M. A.; Zhao, M. M.; Li, J.; Craig, B.; Song, Z. J.; et al. Efficient Synthesis of NK1 Receptor Antagonist Aprepitant Using a Crystallization-Induced Diastereoselective Transformation. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 2129–2135.
- (131) Dugar, S.; Sharma, A.; Kuila, B.; Mahajan, D.; Dwivedi, S.; Tripathi, V. A Concise and Efficient Synthesis of Substituted Morpholines. *Synthesis* **2015**, *47*, 712–720.
- (132) Huh, C. W.; Bechle, B. M.; Warmus, J. S. Development of a Scalable Synthetic Route towards a 2,2,6-Trisubstituted Chiral Morpholine via Stereoselective Hydroalkoxylation. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 1808–1812.
- (133) Deka, M. J.; Indukuri, K.; Sultana, S.; Borah, M.; Saikia, A. K. Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered 1,3- and 1,4-Heterocyclic Compounds via Intramolecular Hydroalkoxylation/Hydrothioalkoxylation of Alkenols/Thioalkenols. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 4349–4359.
- (134) Luescher, M. U.; Vo, C. V. T.; Bode, J. W. SnAP Reagents for the Synthesis of Piperazines and Morpholines. *Organic Letters* **2014**, *16*, 1236–1239.
- (135) Le Grogne, E.; Chrétien, J. M.; Zammattio, F.; Quintard, J. P. Methodologies Limiting or Avoiding Contamination by Organotin Residues in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 10207–10260.

- (136) Jackl, M. K.; Legnani, L.; Morandi, B.; Bode, J. W. Continuous Flow Synthesis of Morpholines and Oxazepanes with Silicon Amine Protocol (SLAP) Reagents and Lewis Acid Facilitated Photoredox Catalysis. *Organic Letters* **2017**, *19*, 4696–4699.
- (137) Geoghegan, K.; Bode, J. W. Bespoke SnAP Reagents for the Synthesis of C-Substituted Spirocyclic and Bicyclic Saturated N-Heterocycles. *Organic Letters* **2015**, *17*, 1934–1937.
- (138) Yao, L. F.; Wang, Y.; Huang, K. W. Synthesis of Morpholine or Piperazine Derivatives through Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of Alkynylamines or Alkynylalcohols. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2*, 721–725.
- (139) Aubineau, T.; Cossy, J. A One-Pot Reaction toward the Diastereoselective Synthesis of Substituted Morpholines. *Organic Letters* **2018**, *20*, 7419–7423.
- (140) Zhou, J.; Yeung, Y. Y. Synthesis of Reboxetine Intermediate and Carnitine Acetyltransferase Inhibitor via NBS-Induced Electrophilic Multicomponent Reaction. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 4644–4649.
- (141) Patil, P.; Madhavachary, R.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. De Novo Assembly of Highly Substituted Morpholines and Piperazines. *Organic Letters* **2017**, *19*, 642–645.
- (142) Hanessian, S.; Huang, G.; Chenel, C.; Machaalani, R.; Loiseleur, O. Total Synthesis of N-Malayamycin A and Related Bicyclic Purine and Pyrimidine Nucleosides. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 6721–6734.
- (143) Hanessian, S.; Marcotte, S.; Machaalani, R.; Huang, G. Total Synthesis and Structural Confirmation of Malayamycin A: A Novel Bicyclic C-Nucleoside from *Streptomyces Malaysiensis*. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4277–4280.
- (144) de las Heras, F. G.; Fernandez-Resa, P. Synthesis of Ribosyl and Arabinosyl Cyanides by Reaction of 1-O-Acyl Sugars with Trimethylsilyl Cyanide. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 903–906.
- (145) Worch, M.; Wittmann, V. Unexpected Formation of Complex Bridged Tetrazoles via

- Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of 1,2-O-Cyanoalkylidene Derivatives of 3-Azido-3-Deoxy-d-Allose. *Carbohydrate Research* **2008**, *343*, 2118–2129.
- (146) Hanessian, S.; Deschênes-Simard, B.; Simard, D.; Chenel, C.; Haak, E.; Bulat, V. Proximity-Assisted Cycloaddition Reactions of  $\omega$ -Azido Cyanohydrin Ethers: Synthesis of Diversely Functionalized Bicyclic Tetrazoles. *Pure and Applied Chemistry* **2010**, *82*, 1761–1771.
- (147) Corcoran, R. C. Chelation and Non-Chelation Directed Cleavage of Acetals. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 2101–2104.
- (148) Badiang, J. G.; Aubé, J. One-Step Conversion of Aldehydes to Oxazolines and 5,6-Dihydro-4H-1,3-Oxazines Using 1,2- and 1,3-Azido Alcohols. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 2484–2487.
- (149) Laforge, R. A.; Cosgrove, C. E.; D'adamo, A. The Cleavage of 1,5-Disubstituted Tetrazoles by Lithium Aluminum Hydride. *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *21*, 988–992.
- (150) Hénin, J.; Gardent, J. Hexahydro-5,6,6a,7,12,14 Isoquino[2,3-b]Benzazépine-2. Nouvelle Voie d'accès. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 975–979.
- (151) Ermert, P.; Vasella, A. Synthesis of a Glucose-Derived Tetrazole as a New B-Glucosidase Inhibitor. A New Synthesis of 1-Deoxynojirimycin. *Helvetica Chimica Acta* **1991**, *74*, 2043–2053.
- (152) Heightman, T. D.; Ermert, P.; Klein, D.; Vasella, A. Synthesis of Galactose- and N-Acetylglucosamine-Derived Tetrazoles and Their Evaluation as B-glycosidase Inhibitors. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78*, 514–532.
- (153) Georg, G. I.; Guan, X. Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkylated  $\alpha$ -Amino Acids: Azocane-2-Carboxylic Acid. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 17–20.
- (154) Miao, H. M.; Zhao, G. L.; Zhang, L. S.; Shao, H.; Wang, J. W. Exquisite Synthesis of a Designed PAR-1 Antagonist. *Helvetica Chimica Acta* **2011**, *94*, 1981–1993.
- (155) St-Pierre, G.; Hanessian, S. Solution and Solid-Phase Stereocontrolled Synthesis of 1,2-Cis-Glycopyranosides with Minimally Protected Glycopyranosyl Donors Catalyzed by BF<sub>3</sub>-N,N-

- Dimethylformamide Complex. *Organic Letters* **2016**, *18*, 3106–3109.
- (156) Cai, Z.-T.; Li, C.-R.; Zhang, R.-Q.; Deng, C.-H. Theoretical Studies on Lewis Acidity Scale and Bonding Character of Boron Trihalides BX<sub>3</sub>(X=F, Cl, Br, I) by DV-X $\alpha$  Quantum Chemical Approach. *Chinese Journal of Chemistry* **1997**, *15*, 17–20.
- (157) Neufeldt, S. R.; Jiménez-Osés, G.; Comins, D. L.; Houk, K. N. A Twist on Facial Selectivity of Hydride Reductions of Cyclic Ketones: Twist-Boat Conformers in Cyclohexanone, Piperidone, and Tropinone Reactions. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 11609–11618.
- (158) Gung, B. W. Structure Distortions in Heteroatom-Substituted Cyclohexanones, Adamantanones, and Adamantanes: Origin of Diastereofacial Selectivity. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 1377–1386.
- (159) Wu, Y.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. Stereoselectivities of Nucleophilic Additions to Cyclohexanones Substituted by Polar Groups. Experimental Investigation of Reductions of Trans-Decalones and Theoretical Studies of Cyclohexanone Reductions. The Influence of Remote Electrostatic Effects. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 5018–5027.
- (160) Chérest, M.; Felkin, H. The Influence of Steric and Torsional Strain on the Steric Course of Additions to Cyclohexanones. The Reaction between 4-T-Butylcyclohexanone and T-Butylallyl Magnesium Bromide. *Tetrahedron Letters* **1971**, *12*, 383–386.
- (161) Hanessian, S.; Deschênes-Simard, B.; Simard, D. Exploring the Unique Reactivities of Heterobicyclic Tetrazoles-Access to Functionally Diverse and Versatile Heterocyclic Scaffolds. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6656–6669.
- (162) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. Erythro-Selective Addition of Crotyltrialkyltins to Aldehydes Regardless of the Geometry of the Crotyl Unit. Stereoselection Independent of the Stereochemistry of Precursors. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 7107–7109.
- (163) Gung, B. W.; Smith, D. T.; Wolf, M. A. Evidence for Synclinal Transition State in the

- Reactions of Aromatic Aldehydes with  $\alpha$ -(Alkoxy)Allylstannanes. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5455–5466.
- (164) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. ( $\alpha$ -Alkylation of  $\alpha$ -Heterosubstituted Carboxylic Acids without Racemization. EPC-Syntheses of Tertiary Alcohols and Thiols. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313–1324.
- (165) Battaglia, A.; Barbaro, G.; Giorgianni, P.; Guerrini, A.; Bertucci, C.; Geremia, S. Addition Reactions of Aldehydes to Lithium Enolates of 1,3-Dioxolan-4-Ones: A Configurational Reassessment. *Chemistry - A European Journal* **2000**, *6*, 3551–3557.
- (166) Blay, G.; Fernández, I.; Monje, B.; Montesinos-Magraner, M.; Pedro, J. R. (S)-Mandelic Acid Enolate as a Chiral Benzoyl Anion Equivalent for the Enantioselective Synthesis of Non-Symmetrically Substituted Benzoin. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 881–890.
- (167) Yan, Z.; Chong, S.; Lin, H.; Yang, Q.; Wang, X.; Zhang, W.; Zhang, X.; Zeng, Z.; Su, Y. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Tetrazole-Containing RXR $\alpha$  Ligands as Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *164*, 562–575.
- (168) Nichols, D. A.; Jaishankar, P.; Larson, W.; Smith, E.; Liu, G.; Beyrouthy, R.; Bonnet, R.; Renslo, A. R.; Chen, Y. Structure-Based Design of Potent and Ligand-Efficient Inhibitors of CTX-M Class A  $\beta$ -Lactamase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 2163–2172.
- (169) Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A. Tetrazoles. *Russian Chemical Reviews* **1994**, *63*, 797–814.
- (170) Suzuki, H.; Hwang, Y. S.; Nakaya, C.; Matano, Y. Improved Schmidt Synthesis of 1,5-Disubstituted 1H-Tetrazoles from Ketones. *Synthesis* **1993**, 1218–1220.
- (171) Bordwell, F. G. Bordwell pKa Table (Acidity in DMSO) <https://www2.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/> (accessed Jul 12, 2020).
- (172) Zaidlewicz, M.; Brown, H. C. Lithium Triethylborohydride. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**.
- (173) Narasimha Reddy, P. V. Use of Lithiumtriethylborohydride (Superhydride) in Organic Chemistry. *Synlett* **2007**, No. 10, 1627–1628.

- (174) Duchamp, E.; Simard, B. D.; Hanessian, S. Reductive Fragmentation of Tetrazoles: Mechanistic Insights and Applications toward the Stereocontrolled Synthesis of 2,6-Polysubstituted Morpholines. *Organic Letters* **2019**, *21*, 6593–6596.
- (175) Snieckus, V.; Tsai, A. Synthesis of Substituted Morpholines by Fragmentation of Tetrazoles. *Synfacts* **2019**, *15*, 1233.
- (176) Fukumoto, K.; Oya, T.; Itazaki, M.; Nakazawa, H. N-CN Bond Cleavage of Cyanamides by a Transition-Metal Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 38–39.
- (177) Gangopadhyay, S.; Mistri, T.; Dolai, M.; Alam, R.; Ali, M. Chemistry of Transition Metal Carbene Complexes: Nucleophilic Substitution Reactions of Cyanamide Anion to Fischer Carbene Complexes. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 567–576.
- (178) Cloez, S.; Cannizzaro, S. Recherche Sur Les Amides Cyaniques. *C. R. Acad. Sci.* **1851**, *32*, 62–64.
- (179) Frank, A.; Caro, N. Verfahren Zur Darstellung von Cyanverbindungen Aus Carbiden. DRP 88363, 1895.
- (180) Bourbos, V. A.; Skoudridakis, M. T.; Darakis, G. A.; Koulizakis, M. Calcium Cyanamide and Soil Solarization for the Control of *Fusarium Solani* f.Sp. Cucurbitae in Greenhouse Cucumber. *Crop Protection* **1997**, *16*, 383–386.
- (181) Bisset, N. G.; Choudhury, A. K.; Walker, M. D. Occurrence of N-Cyano Alkaloids in Asian *Strychnos* Species. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 255–258.
- (182) Kamo, T.; Hiradate, S.; Fujii, Y. First Isolation of Natural Cyanamide as a Possible Allelochemical from Hairy Vetch. *Journal of Chemical Ecology* **2003**, *29*, 275–283.
- (183) Kamo, T.; Sakurai, S.; Yamanashi, T.; Todoroki, Y. Cyanamide Is Biosynthesized from L-Canavanine in Plants. *Scientific Reports* **2015**, *5*, 1–6.
- (184) Nekrasov, D. D. Synthesis and Chemical Transformations of Mono- and Disubstituted Cyanamides. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2004**, *40*, 1387–1402.



- (185) Simig, G.; Lempert, K.; Tamás, J.; Czira, G. The Reaction of N-Cyanoamines with 1-(t-Butyl)-3,3-Diphenylaziridinone. A General Method for the Synthesis of 1-Alkyl-, 1-Aralkyl- and 1-Aryl-5,5-Diphenylhydantoins and -Glycocyamidines. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1195–1200.
- (186) Stolley, R. M.; Guo, W.; Louie, J. Palladium-Catalyzed Arylation of Cyanamides. *Organic Letters* **2012**, *14*, 322–325.
- (187) Harsha Vardhan Reddy, K.; Anil Kumar, B. S. P.; Prakash Reddy, V.; Uday Kumar, R.; Nageswar, Y. V.D. Ru/C: A Simple Heterogeneous Catalyst for the Amination of Azoles under Ligand Free Conditions. *RSC Advances* **2014**, *4*, 45579–45584.
- (188) Larraufie, M. H.; Maestri, G.; Malacria, M.; Ollivier, C.; Fensterbank, L.; Lacôte, E. The Cyanamide Moiety, Synthesis and Reactivity. *Synthesis* **2012**, *44*, 1279–1292.
- (189) Castilla, J.; Marín, I.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. Short and General Procedure for Synthesizing Cis-1,2-Fused 1,3-Oxathiolan-, 1,3-Oxaselenolan-, and 1,3-Oxazolidin-2-Imine Carbohydrate Derivatives. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 514–517.
- (190) Giles, R. L.; Nkansah, R. A.; Looper, R. E. Synthesis of 2-Thio- and 2-Oxoimidazoles via Cascade Addition- Cycloisomerization Reactions of Propargylcyanamides. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 261–264.
- (191) Giles, R. L.; Sullivan, J. D.; Steiner, A. M.; Looper, R. E. Addition-Hydroamination Reactions of Propargyl Cyanamides: Rapid Access to Highly Substituted 2-Aminoimidazoles. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48*, 3116–3120.
- (192) Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. Total Synthesis of (±)-Martinellie Acid. *Organic Letters* **2001**, *3*, 4217–4220.
- (193) Köhn, U.; Klopffleisch, M.; Görls, H.; Anders, E. Synthesis of Hindered Chiral Guanidine Bases Starting from (S)-(N,N-Dialkyl-Aminomethyl)Pyrrolidines and BrCN. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 811–818.
- (194) Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. J. Amidines, Isothioureas, and Guanidines as Nucleophilic Catalysts. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 2109–2121.

- (195) Dong, S.; Feng, X.; Liu, X. Chiral Guanidines and Their Derivatives in Asymmetric Synthesis. *Chemical Society reviews* **2018**, *47*, 8525–8540.
- (196) Nagasawa, K. *Application of Organosuperbases to Total Synthesis*; 2009.
- (197) Adams, R.; Beebe, C. H. Action of the Grignard Reagent on CN Compounds. Synthesis of Amidines from Cyanamides. *Journal of the American Chemical Society* **1916**, *38*, 2768–2772.
- (198) Anderson, H. J.; Wang, N.-C.; Jwili, E. T. P. Reaction of Phenyllithium with Some N,N - Disubstituted Cyanamides. *Canadian Journal of Chemistry* **1971**, *49*, 2315–2320.
- (199) Prabhath, M. R. R.; Williams, L.; Bhat, S. V.; Sharma, P. Recent Advances in Cyanamide Chemistry: Synthesis and Applications. *Molecules* **2017**, *22*.
- (200) Farhanullah; Agarwal, N.; Goel, A.; Ram, V. J. Synthesis of Aminonicotinonitriles and Diaminopyridines through Base-Catalyzed Ring Transformation of 2H-Pyran-2-Ones. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 2983–2985.
- (201) Snider, B. B.; Duvall, J. R. Synthesis of Jenamidines A1/A2. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4519–4522.
- (202) Sävmarker, J.; Rydfjord, J.; Gising, J.; Odell, L. R.; Larhed, M. Direct Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of Arylamidines from Aryltrifluoroborates. *Organic Letters* **2012**, *14*, 2394–2397.
- (203) Beaume, A.; Courillon, C.; Derat, E.; Malacria, M. Unprecedented Aromatic Homolytic Substitutions and Cyclization of Amide-Iminyl Radicals: Experimental and Theoretical Study. *Chemistry - A European Journal* **2008**, *14*, 1238–1252.
- (204) Larraufie, M. H.; Courillon, C.; Ollivier, C.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Fensterbank, L. Radical Migration of Substituents of Aryl Groups on Quinazolinones Derived from N-Acyl Cyanamides. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 4381–4387.
- (205) Xu, G.; Tong, C.; Cui, S.; Dai, L. A Silver Catalyzed Domino Reaction of: N -Cyanamide Alkenes and 1,3-Dicarbonyls for the Synthesis of Quinazolinones. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 5899–5906.

- (206) Zheng, J.; Deng, Z.; Zhang, Y.; Cui, S. Copper-Catalyzed Divergent Trifluoromethylation/Cyclization of Unactivated Alkenes. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2016**, *358*, 746–751.
- (207) Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. A Novel and Convenient Synthesis of Benzonitriles: Electrophilic Cyanation of Aryl and Heteroaryl Bromides. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 4217–4222.
- (208) Chaitanya, M.; Yadagiri, D.; Anbarasan, P. Rhodium Catalyzed Cyanation of Chelation Assisted C-H Bonds. *Organic Letters* **2013**, *15*, 4960–4963.
- (209) Kiyokawa, K.; Nagata, T.; Minakata, S. Electrophilic Cyanation of Boron Enolates: Efficient Access to Various  $\beta$ -Ketonitrile Derivatives. *Angewandte Chemie - International Edition* **2016**, *55*, 10458–10462.
- (210) Niederhofer, H.; Staffen, W.; Mair, A. Comparison of Cyanamide and Placebo in the Treatment of Alcohol Dependence of Adolescents. *Alcohol and Alcoholism* **2003**, *38*, 50–53.
- (211) Ferguson, J. K. W. A New Drug for Alcoholism Treatment: I. A New Drug for the Treatment of Alcoholism. *Canad. M. A. J.* **1956**, *74*, 793–795.
- (212) Mukasa, H.; Arikawa, K. A New Double Medication Method for the Treatment of Alcoholism Using the Drug Cyanamide. *The Kurume Medical Journal* **1968**, *15*, 137–143.
- (213) DeMaster, E. G.; Redfern, B.; Nagasawa, H. T. Mechanisms of Inhibition of Aldehyde Dehydrogenase by Nitroxyl, the Active Metabolite of the Alcohol Deterrent Agent Cyanamide. *Biochemical Pharmacology* **1998**, *55*, 2007–2015.
- (214) Singh, J.; Petter, R. C.; Baillie, T. A.; Whitty, A. The Resurgence of Covalent Drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **2011**, *10*, 307–317.
- (215) Bauer, R. A. Covalent Inhibitors in Drug Discovery: From Accidental Discoveries to Avoided Liabilities and Designed Therapies. *Drug Discovery Today* **2015**, *20*, 1061–1073.
- (216) Rankin, A. L.; Seth, N.; Keegan, S.; Andreyeva, T.; Cook, T. A.; Edmonds, J.; Mathialagan, N.;

- Benson, M. J.; Syed, J.; Zhan, Y.; et al. Selective Inhibition of BTK Prevents Murine Lupus and Antibody-Mediated Glomerulonephritis. *The Journal of Immunology* **2013**, *191*, 4540–4550.
- (217) Schnute, M. E.; Benoit, S. E.; Buchler, I. P.; Caspers, N.; Grapperhaus, M. L.; Han, S.; Hotchandani, R.; Huang, N.; Hughes, R. O.; Juba, B. M.; et al. Aminopyrazole Carboxamide Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. Irreversible to Reversible Covalent Reactive Group Tuning. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2019**, *10*, 80–85.
- (218) Casimiro-Garcia, A.; Trujillo, J. I.; Vajdos, F.; Juba, B.; Banker, M. E.; Aulabaugh, A.; Balbo, P.; Bauman, J.; Chrencik, J.; Coe, J. W.; et al. Identification of Cyanamide-Based Janus Kinase 3 (JAK3) Covalent Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 10665–10699.
- (219) Lainé, D.; Palovich, M.; McClelland, B.; Petitjean, E.; Delhom, I.; Xie, H.; Deng, J.; Lin, G.; Davis, R.; Jolit, A.; et al. Discovery of Novel Cyanamide-Based Inhibitors of Cathepsin C. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *2*, 142–147.
- (220) Vliet, E. B. Preparation and Hydrolysis of Substituted Cyanamides: DI-N-Butylcyanamide and Diallylcyanamide. *Journal of the American Chemical Society* **1924**, *46*, 1305–1308.
- (221) Donetti, A.; Omodei-Sale, A.; Mantegani, A. Secondary Amines from Cyanamides: A New Method for Removing the -CN Group. *Tetrahedron Letters* **1969**, No. 39, 3327–3328.
- (222) Mihailovski, A. Process for Preparation of Di-Substituted Cyanamides Using Quaternary Salt Catalysis. *4,206,141*, 1980.
- (223) Rogistera, F.; Laeckmanna, D.; Plasmanb, P.-O.; Van Eylen, F.; Ghyootb, M.; Maggetto, C.; Liégeois, J.-F.; Géczy, J.; Herchuelz, A.; Delarge, J.; et al. Novel Inhibitors of the Sodium – Calcium Exchanger: Benzene Ring Analogues of N-Guanidino Substituted Amiloride Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *36*, 597–614.
- (224) Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. An Intramolecular [2 + 3] Cycloaddition Route to Fused 5-Heterosubstituted Tetrazoles. *Organic Letters* **2001**, *3*, 4091–4094.
- (225) von Braun, J. Die Einwirkung von Bromcyan Auf Tertiäre Amine. *Ber* **1900**, *33*, 1438–1452.

- (226) Cockerill, A. F.; Deacon, A.; Harrison, R. G.; Osborne, D. J.; Prime, D. M.; Ross, W. J.; Todd, A.; Verge, J. P. An Improved Synthesis of 2-Amino-1,3-Oxazoles under Basic Catalysis. *Synthesis* **1976**, 591–593.
- (227) Chen, C.; Zhu, C.; Xia, J. B. A Simple Method for the Electrophilic Cyanation of Secondary Amines. *Organic Letters* **2014**, *16*, 247–249.
- (228) Kuhl, N.; Raval, S.; Cohen, R. D. Synthesis of Cyanamides via a One-Pot Oxidation-Cyanation of Primary and Secondary Amines. *Organic Letters* **2019**, *21*, 1268–1272.
- (229) Berg, M. A. Sur Les Chloramines. *C. R. Acad. Sci.* **1893**, *116*, 887–889.
- (230) Teng, F.; Yu, J. T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. A Copper-Mediated Oxidative n-Cyanation Reaction. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 8412–8415.
- (231) Wragg, R. T. The Reaction of Dicyclohexyl Carbodiimide with Thioureas. *Tetrahedron Letters* **1970**, *11*, 3931–3932.
- (232) Lin, C. C.; Hsieh, T. H.; Liao, P. Y.; Liao, Z. Y.; Chang, C. W.; Shih, Y. C.; Yeh, W. H.; Chien, T. C. Practical Synthesis of N -Substituted Cyanamides via Tiemann Rearrangement of Amidoximes. *Organic Letters* **2014**, *16*, 892–895.
- (233) Zhang, G.; Zhao, Y.; Ding, C. A Cascade Process for Directly Converting Nitriles (RCN) to Cyanamides (RNHCN) via SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>-Activated Tiemann Rearrangement. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 7684–7688.
- (234) Stolle, R.; Ehrmann, K.; Rieder, D.; Wille, H.; Winter, H.; Henke-Stark, F. Über Tetrazolabkömmlinge. *J. Prakt. Chem.* **1932**, *134*, 282–285.
- (235) Kauer, J. C.; Sheppard, W. A. 1-Aryltetrazoles. Synthesis and Properties. *Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 3580–3592.
- (236) Pokhodylo, N. T.; Matiichuk, V. S.; Obushak, N. D. Synthesis and Transformations of 1-(Azidophenyl)-1H-Tetrazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2010**, *46*, 556–560.
- (237) Gaponik, P. N.; Karavai, V. P.; Davshko, I. E.; Degtyarik, M. M.; Bogatikov, A. N. Synthesis

- and Properties of Phenylenebis-1H-Tetrazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1990**, *26*, 1274–1278.
- (238) Voitekhovich, S. V.; Vorob'ev, A. N.; Gaponik, P. N.; Ivashkevich, O. A. Synthesis of New Functionally Substituted 1-R-Tetrazoles and Their 5-Amino Derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2005**, *41*, 999–1004.
- (239) Wiedemann, S. H.; Bio, M. M.; Brown, L. M.; Hansen, K. B.; Langille, N. F. Some Practical Methods for the Application of 5-Metallo-1-Benzyl-1H-Tetrazoles in Synthesis. *Synlett* **2012**, *23*, 2231–2236.
- (240) Maestri, G.; Larraufie, M. H.; Ollivier, C.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E. Rearrangements of N-Acyl Isothioureas. Alternate Access to Acylguanidines from Cyanamides. *Organic Letters* **2012**, *14*, 5538–5541.
- (241) Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Kleibömer, B. Microwave Spectrum and Structure of Cyanamide: Semirigid Bender Treatment. *Journal of Molecular Spectroscopy* **1985**, *114*, 257–273.
- (242) Kilpatrick, M. L. A Mechanism for the Hydrolysis of Cyanamide in Acid Solution. *Journal of the American Chemical Society* **1947**, *69*, 40–46.
- (243) Baldinozzi, G.; Malinowska, B.; Rakib, M.; Durand, G. Crystal Structure and Characterisation of Cadmium Cyanamide. *Journal of Materials Chemistry* **2002**, *12*, 268–272.
- (244) Duvernay, F.; Chiavassa, T.; Borget, F.; Aycard, J. P. Experimental Study of Water-Ice Catalyzed Thermal Isomerization of Cyanamide into Carbodiimide: Implication for Prebiotic Chemistry. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 7772–7773.
- (245) Peilleron, L.; Retailleau, P.; Cariou, K. Synthesis of Cyclic N-Hydroxylated Ureas and Oxazolidinone Oximes Enabled by Chemoselective Iodine(III)-Mediated Radical or Cationic Cyclizations of Unsaturated N-Alkoxyureas. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2019**, *361*, 5160–5169.
- (246) Campbell, M. J.; Toste, D. D. Enantioselective Synthesis of Cyclic Carbamimidates via a

- Three-Component Reaction of Imines, Terminal Alkynes, and p-Toluenesulfonylisocyanate Using a Monophosphine Gold(I) Catalyst. *Chemical Science* **2011**, *2*, 1369–1378.
- (247) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Jacobs, J.; Meervelt, L. Van; Van Der Eycken, E. V. Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-Imines and Imidazolidin-2-Ones. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2013**, *355*, 781–789.
- (248) Felix, R. A. Iminooxazolidines, Process of Preparation and Method of Use. EP0265162 (A1), 1991.
- (249) Bosc, J. J.; Jarry, C. Synthesis and Pharmacological Evaluation of N-Phenyl-N'-[1-[3-(1-Aryl-4-Piperazinyl) Propan-2-Ol]]Ureas. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 291–293.
- (250) Davies, S. G.; Ichihara, O. Asymmetric Synthesis of R- $\beta$ -Amino Butanoic Acid and S- $\beta$ -Tyrosine: Homochiral Lithium Amide Equivalents for Michael Additions to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183–186.
- (251) Tang, X. J.; Yan, Z. L.; Chen, W. L.; Gao, Y. R.; Mao, S.; Zhang, Y. L.; Wang, Y. Q. Aza-Michael Reaction Promoted by Aqueous Sodium Carbonate Solution. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 2669–2673.
- (252) Phippen, C. B. W.; Beattie, J. K.; McErlean, C. S. P. "On-Water" Conjugate Additions of Anilines. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 8234–8236.
- (253) Yunusova, S. N.; Bolotin, D. S.; Suslonov, V. V.; Vovk, M. A.; Tolstoy, P. M.; Kukushkin, V. Y. 3-Dialkylamino-1,2,4-Triazoles via ZnII-Catalyzed Acyl Hydrazide-Dialkylcyanamide Coupling. *ACS Omega* **2018**, *3*, 7224–7234.
- (254) Crossley, R.; Shepherd, R. G. 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. Part 7. Synthesis of 8-Cyano-5,6,7,8-Tetrahydroquinolines; Di-Isopropylcyanamide, a New Reagent for Cyanation of Organometallics. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2479–2481.
- (255) Huang, X.; Fulton, B.; White, K.; Bugarin, A. Metal-Free, Regio- and Stereoselective Synthesis of Linear (E)-Allylic Compounds Using C, N, O, and S Nucleophiles. *Organic Letters*

**2015**, *17*, 2594–2597.

- (256) Neckers, D. C.; Wagenaar, F. L.; Hauenstein, D.; Jacobson, R. A. Photochemical Cycloadditions of 2,3-Dihalobenzo[h]Thiophenes: Stereochemical and Mechanistic Results. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48*, 1725–1732.
- (257) Duchamp, E.; Hanessian, S. Cyanide-Free Synthesis of Air Stable N-Substituted Li and K Cyanamide Salts from Tetrazoles. Applications toward the Synthesis of Primary and Secondary Cyanamides as Precursors to Amidines. *Organic Letters* **2020**, *22*, 8487–8491.
- (258) Somei, M.; Aoki, K.; Nagahama, Y.; Nakagawa, K. Simple Syntheses Of Marine Alkaloid, Chelonin A, And Its Analogs. *Heterocycles* **1995**, *41*, 5–8.
- (259) Aoki, K.; Nagahama, Y.; Sugaya, K.; Maeda, Y.; Sato, H.; Nakagawa, K.; Somei, M. Synthesis of 1-Methoxyindoles and Related Analogs of Pimprinine, ( $\pm$ )-Chelonin A and B, Based on 1-Hydroxy-Indole Chemistry. *Heterocycles* **2019**, *98*, 236–270.
- (260) Gharpure, S. J.; Prasad, J. V. K. Stereoselective Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives Using Reductive Etherification Reaction: Total Synthesis of Chelonin C. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 10325–10331.
- (261) Gharpure, S. J.; Anuradha, D.; Prasad, J. V. K.; Rao, P. S. Stereoselective Synthesis of Cis-2,6-Disubstituted Morpholines and 1,4-Oxathianes by Intramolecular Reductive Etherification of 1,5-Diketones. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *2015*, 86–90.
- (262) Borah, M.; Borthakur, U.; Saikia, A. K. Diastereoselective Synthesis of Substituted Morpholines from N-Tethered Alkenols: Total Synthesis of ( $\pm$ )-Chelonin A. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 1330–1339.
- (263) Wang, Y.; Zhang, W. Y.; You, S. L. Ketones and Aldehydes as O-Nucleophiles in Iridium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Allylic Substitution Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 2228–2232.
- (264) Tassano, E.; Alama, A.; Basso, A.; Dondo, G.; Galatini, A.; Riva, R.; Banfi, L. Conjugation of Hydroxytyrosol with Other Natural Phenolic Fragments: From Waste to Antioxidants and



- Antitumour Compounds. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015, 6710–6726.
- (265) Kolarovič, A.; Fáberová, Z. Catalytic Decarboxylation of 2-Alkynoic Acids. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, 74, 7199–7202.
- (266) Park, K.; Palani, T.; Pyo, A.; Lee, S. Synthesis of Aryl Alkynyl Carboxylic Acids and Aryl Alkynes from Propiolic Acid and Aryl Halides by Site Selective Coupling and Decarboxylation. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 733–737.
- (267) Tebikachew, B. E.; Börjesson, K.; Kann, N.; Moth-Poulsen, K. Release of Terminal Alkynes via Tandem Photodeprotection and Decarboxylation of *o*-Nitrobenzyl Arylpropiolates in a Flow Microchannel Reactor. *Bioconjugate Chemistry* **2018**, 29, 1178–1185.
- (268) Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. Total Synthesis of Aryl C-Glycoside Natural Products: Strategies and Tactics. *Chemical Reviews* **2018**, 118, 1495–1598.
- (269) Tvaroska, I.; Bleha, T. Anomeric and Exo-Anomeric Effects in Carbohydrate Chemistry. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **1989**, 47, 45–123.
- (270) Cai, M.-S.; Qiu, D.-X. Stereoselective and Mild Method for the Synthesis of C-D-Glucosylarenes in High Yield. *Carbohydrate Research* **1989**, 191, 125–129.
- (271) Hanessian, S.; Martin, M.; Desai, R. C. Formation of C-Glycosides by Polarity Inversion at the Anomeric Centre. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1986**, No. 12, 926–927.
- (272) Hensienne, R.; Cusson, J.-P.; Chénard, E.; Hanessian, S. Catalytic Lewis and Brønsted Acid Syn-Diastereoselective Benzylic Substitutions of Alpha-Hydroxy-Beta-Nitro- and Alpha-Hydroxy-Beta-Azido-Alkyl Arenes. *Canadian Journal of Chemistry* **2020**, 98, 292–306.
- (273) Lupi, V.; Albanese, D.; Landini, D.; Scaletti, D.; Penso, M. Synthesis of 2,6-Disubstituted Morpholines through Regioselective Oxiranes Ring Opening by Tosylamide under PTC Conditions. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11709–11718.
- (274) Paul, N.; Kaladevi, S.; Beneto, A. J.; Muthusubramanian, S.; Bhuvanesh, N. Synthesis of Oxathiane and Morpholine from Acyclic Precursors: A Modified Mitsunobu Reaction.

- Tetrahedron* **2012**, *68*, 6892–6901.
- (275) Pal'chikov, V. A.; Mykolenko, S. Y.; Pugach, A. N.; Zubkov, F. I. Composition and Reactivity of Aminolysis Products of Phenyl Glycidyl Ether with Benzylamine. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2017**, *53*, 656–662.
- (276) Saeed, A.; Qasim, M. An Efficient Total Synthesis of Trilepisiumic Acid. *Natural Product Research* **2014**, *28*, 1121–1126.
- (277) Guindon, Y.; Hanessian, S. Cleavage of Methyl and Benzyl Ethers with Thiotrimethylsilanes. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 2305–2308.
- (278) Wijtmans, R.; Vink, M. K. S.; Schoemaker, H. E.; Van Delft, F. L.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. Biological Relevance and Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives. *Synthesis* **2004**, No. 5, 641–662.
- (279) Lewis, J. R. Miscellaneous Alkaloids: Amaryllidaceae, Scelletium, Muscarine, Oxazole, Thiazole, Imidazole, and Peptide Alkaloids, and Other Miscellaneous Alkaloids. *Natural Product Reports* **1999**, *16*, 389–416.

## Partie expérimentale

Les solvants anhydres tels que le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, le toluène et le dichlorométhane ont été obtenus par filtration sur alumine activée, puis prélevés sous un flux d'argon. Les autres solvants ont été prélevés directement de la bouteille commerciale. Les rendements mentionnés font référence à des produits homogènes, et purs selon la RMN et la chromatographie sur couche mince, sauf mention contraire. Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince en utilisant des plaques de silice type Silicycle SiliaPlate 60Å, 250 µm (indicateur F-254) et révélées par lampe UV type UVP UVG-11 compact (254 nm) et par les révélateurs usuels (permanganate de potassium, ninhydrine, iode, *p*-anisaldéhyde et molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM)). Les purifications par chromatographie flash ont été effectuées sur gel de silice Silicycle SiliaFlash F60 (230-400 mesh) manuellement ou automatiquement sur TELEDYNE ISCO CombiFlash Rf+ lorsqu'un gradient de solvant a été utilisé. Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker AV-300, AV-400 ou AV-500, calibrés en utilisant le signal non-deutéié du solvant d'acquisition comme référence interne ( $\text{CHCl}_3$   $\delta = 7.26$  ppm pour RMN  $^1\text{H}$ ;  $\delta = 77.16$  ppm pour RMN  $^{13}\text{C}$ .  $\text{CH}_3\text{OH}$   $\delta = 3.31$  ppm pour RMN  $^1\text{H}$ ;  $\delta = 49.00$  ppm pour RMN  $^{13}\text{C}$ .  $\text{DMSO}$   $\delta = 2.50$  ppm pour RMN  $^1\text{H}$ ;  $\delta = 39.52$  ppm pour RMN  $^{13}\text{C}$ ), puis rapporté en partie par million par rapporté au tétraméthylsilane comme suit: déplacement chimique (multiplicité, constante de couplage en hertz (Hz), intégration, commentaire si approprié). Les multiplicités ont été abrégées selon: s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = large, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, td = triplet de doublets, tt = triplet de triplets, ddd = doublet de doublets de triplets, ddt = doublet de doublets de triplets, dtd = doublet de triplets de doublets, qd = quadruplet de doublets, app pour "apparent". Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été enregistrés par le Centre Régional de Spectrométrie de Masse de l'Université de Montréal sur un spectromètre Agilent LC-MSD TOF par ionisation par électronébulisation. Les spectres infra-rouge ont été acquis sur un appareil Bruker Alpha-F à transformée de Fourier. Le pouvoir rotatoire spécifique a été mesuré sur un polarimètre Anton Paar MCP 200. Les points de fusion des composés cristallins ont été mesurés sur un appareil

Buchi B-540 sans correction. Le nom systématique des composés a été généré automatiquement sur le logiciel PerkinElmer ChemDraw Professional 16.

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation des produits isolés non rapportés dans le cadre de cette thèse sont décrits dans les sous-parties suivantes. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, cette partie sera rédigée en anglais pour être conforme aux articles scientifiques publiés.

# Annexes

## Annexe 1: Procédures expérimentales du chapitre 2

### 1.1 General procedures

#### 1. Formation of azido-acetals

In a round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus, azido-glycerol (1.5 eq.), the ketone or aldehyde (1 eq.) and *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O (0.05 eq.) were combined with toluene (*c* = 0.8-1.25 M). The mixture was stirred under reflux (*T*<sub>oil bath</sub> = 140 °C) until complete consumption of the starting aldehyde/ketone (usually within 5h, up to overnight). The solution was allowed to cool to r.t and was quenched with aq. 2M NaOH solution. The aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude was purified by flash column chromatography.

#### 2. Formation of oxabicyclic tetrazoles

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the azido-acetal (1 eq.) was combined with MeNO<sub>2</sub> (*c* ≈ 0.2 M). The solution was cooled down to 0 °C and TMSCN (1.3 eq.) was added. Then, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> (2.1 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The ice bath was removed and the reaction was stirred at r.t overnight. The mixture was slowly quenched with MeOH and the solvent was evaporated in vacuo. The crude was purified by flash column chromatography and the desired tetrazole was removed from any boron complex by filtration on activated basic alumina pad (Brockmann II) eluting with EtOAc/MeOH : 9/1 mixture.

Note: The reaction is extremely sensitive to water. It is recommended to use colorless or light-yellow TMSCN. Darker solutions of TMSCN were detrimental to the reaction. TMSCN was cautiously distilled under an Ar atmosphere in a ventilated fume hood before use. The oil could be stored at r.t under Ar for several months without noticeable degradation.

### 3. Protection of alcohols with TBDPS

In a round-bottom flask, the alcohol (1 eq.), imidazole (3 eq.) and TBDPSCI (2 eq.) were combined with DMF ( $c = 0.1\text{-}0.3\text{ M}$ ) and the mixture was stirred at r.t until complete consumption of the starting alcohol (usually within 4h). Water was added to the mixture and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude was purified by flash column chromatography.

### 4. Reductive cleavage of tetrazoles

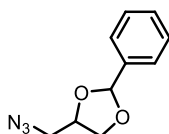
In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the oxabicyclic tetrazole (1 eq.) was combined with Et<sub>2</sub>O ( $c \approx 0.1\text{ M}$ ). LiEt<sub>3</sub>BH (3 eq.) (Super-Hydride® 1M in THF) was added. The mixture was stirred until complete conversion of the starting material either at r.t (usually within 6h) or in a sealed tube at 55 °C (LiEt<sub>3</sub>BH (10 eq.), up to 3 days). The mixture was allowed to cool to r.t and MeOH was added. The resulting solution was concentrated in vacuo to give a white residue. The residue was taken up in chloroform and the suspension was filtered on a cotton pad. The filtrate was purified by flash column chromatography and the precipitate discarded.

### 5. Alkylation of oxabicyclic tetrazoles

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the oxabicyclic tetrazole (1 eq.) and the organic halide (BnBr, allyl-Br, MeI...; 3 eq.) were combined with THF. The solution was cooled down to –78 °C and LiHMDS (1M solution in THF, 1.3 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 2h allowing the cooling bath to melt gradually. The mixture was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> solution and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude was purified by flash column chromatography.

## 1.2 Characterization data

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane (**2.28a**)



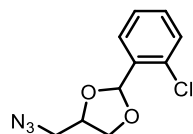
The compound was synthesized following general procedure **1** using 2.4 g (22.77 mmol) of benzaldehyde. The crude brown oil (4.19 g) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 15 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 3.96 g, 85%; yellow oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 – 7.44 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 6.01 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 3.49 – 3.47 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.7, 135.9, 128.7, 128.5, 127.6, 125.7, 125.5, 103.8, 103.1, 74.2, 74.0, 67.0, 66.9, 52.2, 51.5; **HRMS (ESI):** not found; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3476, 3037, 2885, 2097, 1719, 1452, 1401, 1313, 1268, 1220, 1091, 1070, 1026, 968, 915, 758, 712, 698.

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-(2-chlorophenyl)-1,3-dioxolane (**2.28b**)



The compound was synthesized following general procedure **1** using 590 mg (4.17 mmol) of 2-chlorobenzaldehyde. 1.08 g of a crude light brown oil was recovered and purified by flash column chromatography (7x3 cm; gradient from 0 to 5% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 918 mg, 92%; colorless oil

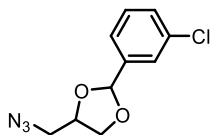
Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 6H), 6.32 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.8, 134.1, 133.7, 133.6, 130.8, 130.6, 130.0, 129.8, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 101.5, 101.3,

<sup>1</sup>Hanessian, S.; Simard, D.; Deschênes-Simard, B.; Chenel, C.; Haak, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1381-1384

75.3, 75.2, 68.0, 67.9, 53.0, 52.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $C_{10}H_{10}AgClN_3O_2$   $[M+Ag]^+$ : 345.9507; found 345.9514; **FTIR (neat,  $cm^{-1}$ )** 2918, 2096, 1441, 1271, 1211, 1131, 1089, 1046, 972, 948, 756

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-(3-chlorophenyl)-1,3-dioxolane (**2.28c**)



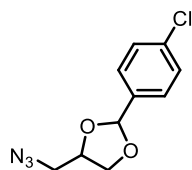
The compound was synthesized following general procedure **1** using 590 mg (4.17 mmol) of 3-chlorobenzaldehyde. 1.15 g of a crude brown oil was recovered and purified by flash column chromatography (7x3 cm; gradient from 0 to 5% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 783 mg, 78%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53-7.51 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H + 3H), 6.00 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H + 1H), 4.23 (dd,  $J$  = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J$  = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J$  = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 3.48 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.47 (dd,  $J$  = 12.9, 5.3 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.9, 139.0, 134.6, 134.5, 129.9, 129.7, 129.5, 126.9, 126.6, 124.9, 124.7, 103.8, 103.2, 75.3, 75.1, 68.0, 67.8, 53.0, 52.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $C_{10}H_{10}AgClN_3O_2$   $[M+Ag]^+$ : 345.9507; found 345.9493; **FTIR (neat,  $cm^{-1}$ )** 2887, 2097, 1439, 1275, 1214, 1076, 971, 879, 788, 704

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,3-dioxolane (**2.28d**)



The compound was synthesized following general procedure **1** using 590 mg (4.17 mmol) of 4-chlorobenzaldehyde. 914 mg of a crude brown oil were recovered and purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 5% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

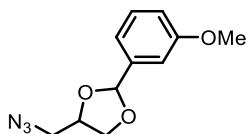
**Yield and physical aspect:** 709 mg, 71%; yellow oil



Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.32 (m, 8H), 5.97 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.3, 135.5, 135.3, 128.8, 128.1, 127.9, 104.0, 103.4, 75.3, 75.0, 67.9, 67.8, 53.1, 52.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>AgClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+Ag]<sup>+</sup>: 345.9507; found 345.9506; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2882, 2097, 1601, 1492, 1424, 1373, 1273, 1217, 1085, 1014, 973, 942, 818

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-(3-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane (**2.28e**)



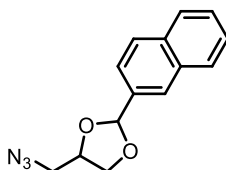
The compound was synthesized following general procedure **1** using 580 mg (4.25 mmol) of 3-methoxybenzaldehyde. 2.15 g (toluene) of a crude yellow liquid were recovered and purified by flash column chromatography (7x3 cm; gradient from 0 to 15% EtOAc in hexanes over 12 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 822 mg, 82%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.53 (dd, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 3.46-3.41 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 139.3, 138.4, 129.7, 129.6, 119.1, 118.8, 115.6, 115.3, 111.6, 111.5, 104.5, 103.9, 75.2, 74.9, 67.9, 67.8, 55.4, 53.1, 52.5; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M-N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 208.0974; found 208.0931; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2920, 2096, 1589, 1491, 1458, 1437, 1265, 1171, 1082, 1043, 969, 862, 784, 694

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxolane (**2.28f**)



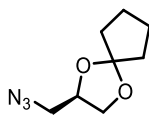
The compound was synthesized following the general procedure **1** using 184 mg (1.18 mmol) of 2-naphthaldehyde. 308 mg of a crude yellow oil were recovered and purified by flash column chromatography (6x3 cm; gradient from 0 to 15% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 278 mg, 93%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 – 7.94 (m, 1H, *cis+trans*), 7.92 – 7.82 (m, 3H, *cis+trans*), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 0.5H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 0.5H), 7.54 – 7.48 (m, 2H, *cis+trans*), 6.18 (s, 0.5H), 6.00 (s, 0.5H), 4.52 – 4.42 (m, 1H, *cis+trans*), 4.29 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 0.5H), 4.18 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 0.5H), 4.03 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 0.5H), 3.91 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 0.5H), 3.58 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 0.5H), 3.52 – 3.49 (m, 1H, *cis+trans*), 3.49 – 3.44 (m, 0.5H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.1, 134.3, 134.1, 134.0, 133.1, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 126.7, 126.7, 126.5, 126.4, 126.4, 126.1, 123.8, 123.7, 105.0, 104.3, 75.3, 75.1, 68.1, 67.9, 53.2, 52.5; **HRMS (ESI):** not found; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3058, 2880, 2095, 1474, 1442, 1406, 1374, 1339, 1270, 1232, 1216, 1176, 1126, 1082, 1006, 969, 916, 896, 859, 819, 785, 748, 555, 479

Synthesis of (*R*)-2-(azidomethyl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane (**2.28h**)

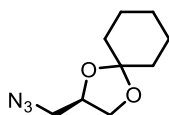


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 479 mg (5.69 mmol) of cyclopentanone. 1.17 g of a crude yellow oil was recovered and purified by flash column chromatography (6x3 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 95/5).

**Yield and physical aspect:** 885 mg, 85%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.21 (dt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 12.8, 5.7 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 119.9, 74.3, 66.7, 53.0, 36.5, 36.2, 23.8, 23.5; **HRMS (ESI):** not found; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3281, 3068, 2952, 2927, 2855, 2112, 1460, 1428, 1361, 1333, 1109, 1060, 937, 895, 802, 733, 699, 598, 482, 458; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 108.5 ° (c 0.117 MeOH)

Synthesis of (*R*)-2-(azidomethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**2.28i**)

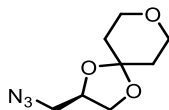


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 558 mg (5.69 mmol) of cyclohexanone. 3.5 g of a crude colorless oil were recovered and purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 960 mg, 84%; colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 8H), 1.45 – 1.36 (m, 2H); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 112.9 ° (c 0.108 MeOH)

Synthesis of (*R*)-2-(azidomethyl)-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decane (**2.28j**)

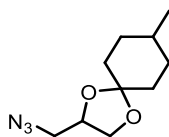


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 1.00 g (9.99 mmol) of tetrahydro-4H-pyran-4-one. 2.2 g of a crude brown oil were recovered and purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 1.83 g, 92%; colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 5H), 3.42 (dd, *J* = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.73 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 107.8, 74.6, 66.4, 66.1, 65.9, 52.8, 37.1, 35.8; HRMS (ESI): not found; FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2960, 2930, 2863, 2096, 1470, 1440, 1421, 1356, 1302, 1269, 1223, 1163, 1146, 1116, 1097, 1041, 1019, 1004, 979, 948, 917, 873, 843, 666, 586, 500; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 42.7 ° (c 0.150 MeOH)

Synthesis of (±)-2-(azidomethyl)-8-methyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**2.28k**)

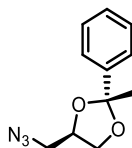


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 159 mg (1.42 mmol) of 4-methylcyclohexan-1-one. 265 mg of a crude light brown oil were recovered and purified by flash column chromatography (5x3 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 9/1).

**Yield and physical aspect:** 236 mg, 79%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.05 (td, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 8.6, 5.9, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 12.8, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 5H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.17 (m, 2H), 0.91 (dd, *J* = 6.5, 4.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.8, 74.3, 66.5, 53.2, 35.7, 34.3, 32.5, 32.2, 31.4, 21.8; **HRMS (ESI):** not found; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2954, 2925, 2855, 2102, 2049, 1719, 1700, 1684, 1654, 1559, 1508, 1473, 1457, 1376, 1357, 1302, 1269, 1225, 1164, 1144, 1115, 1098, 1034, 1005, 923, 702, 499, 470

Synthesis of (±)-4-(azidomethyl)-2-methyl-2-phenyl-1,3-dioxolane (**2.28I**)



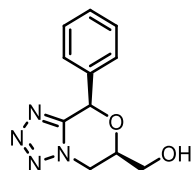
The compound was synthesized following the general procedure **1** using 548 mg (4.56 mmol) of acetophenone. 2.07 g of a crude light-yellow liquid were recovered and purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 5% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 974 mg, 97%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/2)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 – 7.46 (m, 6H), 7.39 – 7.27 (m, 9H), 4.40 (td, *J* = 11.9, 6.8 Hz, 1H, *cis*), 4.21 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H, *cis*), 4.15 (ddd, *J* = 10.0, 6.1, 3.5 Hz, 2H, *trans*), 3.85 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 2H, *trans*), 3.81 – 3.77 (m, 2H, *trans*), 3.57 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H, *cis*), 3.47 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 2H, *trans*), 3.34 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 2H, *trans*), 3.27 (dd, *J* = 12.6, 6.9 Hz, 1H, *cis*), 3.09 (dd, *J* = 12.6, 5.0 Hz, 1H, *cis*), 1.71 (s, 6H, *trans*), 1.65 (s, 3H, *cis*); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9 (*cis*), 142.9 (*trans*), 128.4 (*trans*), 128.4 (*cis*), 128.1 (*trans*), 128.1 (*cis*), 125.3 (*trans*), 125.1 (*cis*), 110.3 (*cis+trans*), 75.6 (*cis*), 74.6 (*trans*), 67.6 (*cis*), 66.7 (*trans*), 53.1 (*cis+trans*), 28.3 (*cis*), 28.2 (*trans*); **HRMS (ESI):** not found

Synthesis of (±)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.29a**)



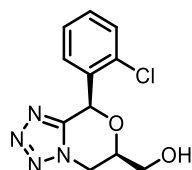
The compound was synthesized following general procedure **2** using Me<sub>2</sub>AlCl (1M in hexanes, 17.6 mL, 10.88 mmol, 2.1 eq.) and 1.72 g (8.37 mmol) of azido-acetal **2.28a**. The crude brown oil (3.17 g) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 80% EtOAc in hexanes over 12 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 5/1).

**Yield and physical aspect:** 1.67 g, 86%; light brown powder

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 – 7.44 (m, 2H, *cis+trans*), 7.42 (dt, *J* = 2.7, 2.2 Hz, 4H, *cis+trans*), 6.49 (s, 0.2H, *trans*), 6.09 (s, 1H, *cis*), 4.71 (ddd, *J* = 12.5, 3.2, 0.9 Hz, 1H, *cis*), 4.65 (dd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 0.2H, *trans*), 4.48 – 4.40 (m, 1H, *cis*), 4.37 – 4.30 (m, 1.2H, *cis+trans*), 4.15 – 4.07 (m, 0.2H, *trans*), 3.88 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, *cis*), 3.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.4H, *trans*)

Synthesis of (±)-8-(2-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.29b**)



The compound was synthesized following general procedure **2** using Me<sub>2</sub>AlCl and 200 mg (0.835 mmol) of azido-acetal **2.28b**. The crude brown oil (255 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

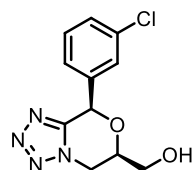
**Yield and physical aspect:** 124 mg, 56%; white solid

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 9/1).

<sup>1</sup>H NMR *cis* (300 MHz, MeOD) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.76 – 4.70 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.3, 0.9 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 4.4

Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR *cis* (75 MHz, MeOD)  $\delta$  153.4, 135.1, 134.9, 132.2, 131.9, 131.2, 128.5, 76.0, 74.1, 62.9, 48.1; HRMS (ESI): Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 267.0643; found 267.0647

Synthesis of ( $\pm$ )-8-(3-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (2.29c)



The compound was synthesized following general procedure 2 using  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  and 204 mg (0.835 mmol) of azido-acetal 2.28c. The crude brown oil (262 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

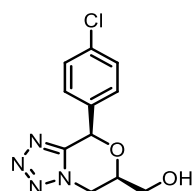
**Yield and physical aspect:** 34 mg, 15%; yellow oil (*trans*)

128 mg; 56%; white solid (*cis*)

**Overall yield:** 162 mg; 71%

$^1\text{H}$  NMR *trans* (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.54 (dd,  $J = 13.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 13.0, 10.2$  Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 2.01 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR *trans* (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.3, 137.1, 135.4, 130.5, 129.6, 127.2, 125.2, 71.7, 68.5, 62.5, 46.7;  $^1\text{H}$  NMR *cis* (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.65 (dd,  $J = 12.9, 3.0$  Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 2.11 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR *cis* (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.5, 136.9, 135.0, 130.3, 130.0, 127.9, 126.1, 74.8, 74.5, 62.6, 46.9; HRMS (ESI): Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 267.0643; found 267.0649

Synthesis of ( $\pm$ )-8-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (2.29d)

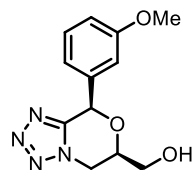


The compound was synthesized following general procedure **2** using Me<sub>2</sub>AlCl and 200 mg (0.835 mmol) of azido-acetal **2.28d**. The crude brown oil (254 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 80% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 162 mg, 68%; white solid

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.36 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.27 (ddt, *J* = 10.8, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 12.2, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 2.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.7, 135.9, 133.6, 129.3, 129.2, 74.9, 74.4, 62.6, 46.9; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>: 267.0643; found 267.0640

Synthesis of (±)-8-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.29e**)



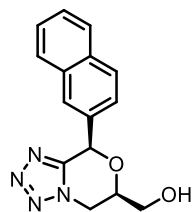
The compound was synthesized following general procedure **2** using Me<sub>2</sub>AlCl and 204 mg (0.835 mmol) of azido-acetal **2.28e**. The crude light brown oil (246 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 80% EtOAc in hexanes over 10 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 213 mg, 94%; yellow semi-solid

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 4/1).

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (td, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 12.8, 3.5, 1.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 4.25 (ddt, *J* = 10.8, 5.0, 3.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 6.4, 5.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 152.0, 136.5, 130.2, 120.2, 115.3, 113.7, 75.6, 74.3, 62.6, 55.5, 46.9; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 263.1139; found 263.1138

Synthesis of (±)-8-(naphthalen-2-yl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.29f**)



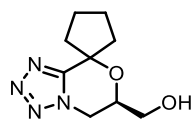
The compound was synthesized following general procedure **2** using 252 mg (0.987 mmol) of azido-acetal **2.28f**. The crude brown oil (350 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 15% EtOAc in hexanes over 10 min then fast gradient to 80% EtOAc).

**Yield and physical aspect:** 190 mg, 68%; off-white solid

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 5/1).

**<sup>1</sup>H NMR** *cis* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (s, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 5.5 Hz, 3H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.94 (dt, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** *cis* (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.0, 134.0, 133.2, 132.3, 129.1, 128.5, 127.9, 127.8, 127.2, 126.8, 124.8, 75.9, 74.4, 62.7, 46.9; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 283.1190; found 283.1183; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3374, 2947, 2923, 2865, 1472, 1438, 1370, 1291, 1246, 1154, 1126, 1077, 1048, 1028, 986, 973, 926, 914, 877, 864, 818, 755, 675, 625, 598, 561, 534, 477

Synthesis of (*R*)-(5',6'-dihydrospiro[cyclopentane-1,8'-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol (**2.29h**)



The compound was synthesized following general procedure **2** using 880 mg (4.80 mmol) of azido-acetal (+)-**2.28h**. The crude yellow oil (1.79 g) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min). The colorless semi-solid (905 mg) was filtrated through an activated basic alumina Brockmann II (3x5 cm; EtOAc/MeOH : 9/1).

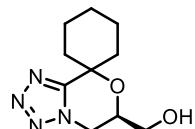
**Yield and physical aspect:** 905 mg, 90%; colorless semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.50 (dd, *J* = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 12.7, 10.8 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 3H), 2.06 – 1.83 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9, 83.7, 69.5, 62.8, 46.8, 40.4, 38.6, 24.6, 24.2;



**HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 211.1190; found 211.1197; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3385, 2955, 2875, 1529, 1469, 1437, 1371, 1316, 1232, 1191, 1148, 1132, 1096, 1065, 1014, 986, 948, 927, 865, 601, 539, 500; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 29.0 ° (c 0.100 MeOH)

Synthesis of (*R*)-(5',6'-dihydrospiro[cyclohexane-1,8'-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol (**2.29i**)

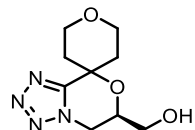


The compound was synthesized following general procedure **2** using 715 mg (3.63 mmol) of azido-acetal (+)-**2.28i**. The crude yellow oil (1.42 g) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min). The colorless semi-solid (905 mg) was filtrated through an activated basic alumina Brockmann II (3x5 cm; EtOAc/MeOH : 9/1). Data match those previously reported in the literature.<sup>1</sup>

**Yield and physical aspect:** 694 mg, 85%; colorless semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.56 – 4.44 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.17 (br s, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.85 – 1.55 (m, 7H), 1.48 – 1.34 (m, 1H); **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 25.9 ° (c 0.108 MeOH)

Synthesis of (*R*)-(2,3,5,5',6,6'-hexahydrospiro[pyran-4,8'-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol (**2.29j**)



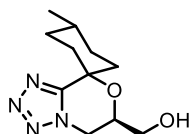
The compound was synthesized following general procedure **2** using 1092 mg (5.48 mmol) of azido-acetal (+)-**2.28j**. The crude yellow oil (2.0 g) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; hexanes/EtOAc : 1/1 then 1/9). The white foam (400 mg) was filtrated through an activated basic alumina Brockmann II (3x3 cm; EtOAc/MeOH : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 310 mg, 25%; white solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (dd, *J* = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.6, 10.8 Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.07 (dt, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 3H), 3.87 – 3.80

(m, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 14.1, 9.9, 4.4$  Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.13 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, MeOD)  $\delta$  156.6, 73.2, 70.1, 63.7, 63.7, 63.0, 48.2, 37.7, 34.1; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 227.1139; found 227.1140; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3419, 2967, 2934, 2880, 2537, 2098, 1737, 1468, 1438, 1424, 1362, 1295, 1273, 1242, 1214, 1148, 1098, 1073, 1035, 1023, 978, 935, 925, 871, 855, 835, 768, 601, 557, 525;  $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = 28.0^\circ$  (c 0.200 MeOH)

Synthesis of ( $\pm$ )-(4-methyl-5',6'-dihydrospiro[cyclohexane-1,8'-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin]-6'-yl)methanol (**2.29k**)



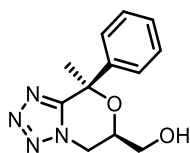
The compound was synthesized following general procedure **2** using 224 mg (1.06 mmol) of azido-acetal **2.28k**. The crude light brown oil (231 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; hexanes/EtOAc : 4/6).

**Yield and physical aspect:** 92 mg, 36%; yellow gum

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/4).

$^1\text{H NMR trans}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.51 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.02 (ddd,  $J = 8.6, 6.4, 3.4$  Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.47 (m, 6H), 1.04 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR trans}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 75.5, 67.7, 62.9, 46.9, 35.7, 33.2, 30.5, 29.3, 29.1, 20.5; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 239.1503; found 239.1496; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3476, 2943, 2922, 2864, 1456, 1362, 1234, 1152, 1142, 1095, 1077, 1041, 1020, 992, 976, 953, 860, 657, 597, 565, 509

Synthesis of ( $\pm$ )-8-methyl-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.29l**)



The compound was synthesized following general procedure **2** using 931 mg (4.25 mmol) of azidoacetal **2.28k**. The crude brown oil (1.10 g) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 50% EtOAc in hexanes over 15 min).

**Yield and physical aspect:** 140 mg, 13%; light brown semi-solid (*trans*)

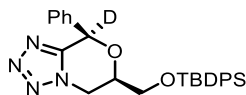
308 mg, 29%; light brown powder (*cis*)

**Overall yield:** 448 mg, 42%

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 2/1).

**<sup>1</sup>H NMR** *cis* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.01 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** *cis* (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3, 141.3, 129.2, 128.7, 125.6, 78.5, 69.6, 62.8, 47.3, 27.1; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 247.1190; found 247.1179

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine-8-d (**2.30ac-d**)

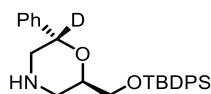


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 261 mg (1.84 mmol) of the corresponding alcohol. The crude light brown oil (950 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 401 mg, 76%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 11H), 4.76 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.7, 10.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.2, 135.8, 135.7, 135.3, 132.8, 132.6, 130.2, 129.7, 128.9, 128.1, 128.0, 127.7, 74.6, 64.1, 48.1, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>DN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 472.2274; found 472.2274; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2931, 2857, 1471, 1449, 1428, 1361, 1333, 1109, 1060, 937, 895, 802, 733, 699, 598, 482, 458

Synthesis of (±)-2-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-6-phenylmorpholine-6-d (**2.31a-d**)



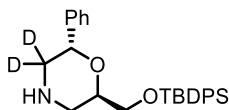
The compound was synthesized following general procedure **4** using 60 mg (0.127 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac-d** at r.t overnight. The crude white residue (140 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 26 mg, 47%; colorless oil

80% deuteration ratio. Racemic *trans* diastereoisomer.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (td, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 4H), 7.48 – 7.32 (m, 10H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 4H), 1.74 (br s, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.4, 140.4, 135.8, 135.7, 133.6, 133.5, 129.9, 129.9, 128.8, 127.9, 127.9, 127.6, 126.6, 73.2, 72.1, 63.8, 50.8, 46.4, 27.0, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>DNO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 433.2416; found 433.2417; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3339, 3069, 2930, 2856, 1471, 1461, 1448, 1427, 1105, 1027, 908, 823, 738, 700, 613, 505, 490

Synthesis of (±)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-phenylmorpholine-5,5-*d*<sub>2</sub> (**2.31a-d<sub>2</sub>**)



The compound was synthesized following general procedure **4** using 50 mg (0.106 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and LiEt<sub>3</sub>BD (5 eq.) at r.t overnight. The crude white residue (141 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

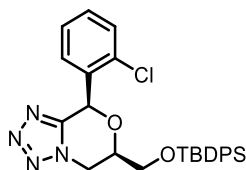
**Yield and physical aspect:** 26 mg, 47%; colorless oil

Racemic *trans* diastereoisomer.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (td, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 10H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.00 (dd, *J* = 11.9, 8.9 Hz, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.02 (qd, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.07 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.5, 135.8, 135.7, 133.6, 133.5, 129.9, 129.8, 128.6, 127.9, 127.9, 127.5, 126.6, 73.1, 72.1, 63.7, 46.4, 27.0, 19.4; CD<sub>2</sub> was not observed. **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>D<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 434.2479; found 434.2481; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3339, 3069,

2930, 2856, 1471, 1450, 1427, 1390, 1360, 1106, 1024, 998, 940, 911, 823, 739, 699, 666, 613, 504

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(2-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30b**)



The compound was synthesized following general procedure **3**. The crude light-yellow oil (413 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

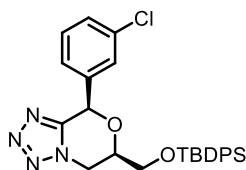
**Yield and physical aspect:** 158 mg, 78%; white solid (racemic *cis* diastereoisomer)

36 mg, 18%; white solid (racemic mixture of *cis/trans* diastereoisomers)

**Overall yield:** 194 mg, 96%

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.63 (m, 4H), 7.48-7.27 (m, 10H), 6.29 (s, 1H), 4.79–4.72 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.6, 135.8, 135.7, 134.0, 133.2, 132.8, 132.6, 131.1, 130.4, 130.2, 130.1, 128.1, 128.0, 127.4, 74.4, 73.2, 64.0, 47.9, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 505.1821; found 505.1801; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2963, 2930, 2889, 2854, 1472, 1428, 1130, 1097, 1086, 1058, 1044, 1032, 990, 972, 909, 875, 824, 768, 747 702, 690, 631, 600, 507, 490, 462

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(3-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30c**)

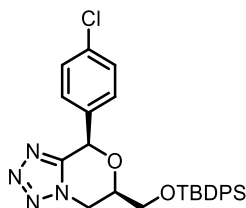


The compound was synthesized following general procedure **3** using 120 mg (0.401 mmol) of the corresponding alcohol **2.29c**. The crude light-yellow oil (472 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 215 mg, 94%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (ddd, *J* = 5.4, 3.3, 1.6 Hz, 4H), 7.50-7.31 (m, 10H), 5.91 (s, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.7, 137.1, 135.7, 134.9, 132.8, 132.5, 130.3, 130.2, 129.7, 128.1, 127.6, 125.8, 74.4, 74.3, 63.9, 47.9, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 505.1821; found 505.1828; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 3048, 2931, 2897, 2855, 1470, 1428, 1151, 1131, 1115, 1099, 1083, 1059, 993, 975, 870, 825, 784, 776, 738, 700, 690, 667, 597, 518, 486, 456

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30d**)

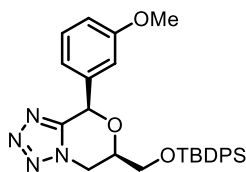


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 136 mg (0.510 mmol) of the corresponding alcohol **2.29d**. The crude light-yellow oil (512 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 293 mg, quant.; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.63 (m, 4H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 8H), 5.91 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.8, 135.7, 135.6, 133.8, 132.7, 132.6, 130.3, 129.1, 129.0, 128.1, 74.6, 74.3, 64.0, 48.0, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 505.1821; found 505.1828; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2930, 2858, 2102, 1492, 1471, 1427, 1132, 1105, 1088, 1067, 1016, 822, 799, 754, 702, 615, 503

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(3-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30e**)



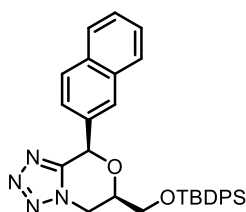
The compound was synthesized following general procedure **3** using 200 mg of the corresponding alcohol **2.29e**. The crude yellow oil (780 mg) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 67 mg, 18%; colorless semi-solid (racemic *trans* diastereoisomer); 251 mg, 66%; white solid (racemic *cis* diastereoisomer).

**Overall yield:** 318 mg, 84%

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.64 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 4H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.75 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.9, 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 152.2, 136.7, 135.8, 135.7, 132.8, 132.6, 130.2, 130.0, 128.1, 120.0, 115.3, 113.1, 75.3, 74.2, 64.0, 55.5, 48.1, 26.9, 19.4; **<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68-7.64 (m, 4H), 7.49-7.37 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.8, 10.4 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 151.0, 136.7, 135.7, 135.6, 132.7, 132.6, 130.2, 130.1, 128.0, 119.0, 114.7, 112.5, 72.1, 68.6, 64.0, 55.4, 47.6, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 501.2316 ; found 501.2320; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 3049, 2931, 2857, 1668, 1601, 1588, 1489, 1470, 1428, 1319, 1276, 1257, 1155, 1106, 1044, 996, 823, 803, 778, 741, 702, 614, 505, 490

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-(naphthalen-2-yl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30f**)



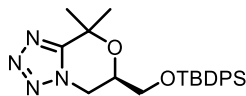
The compound was synthesized following general procedure **3** using 180 mg (0.638 mmol) of the corresponding alcohol **2.29f**. The crude brown oil (600 mg) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 12 min).

**Yield and physical aspect:** 56 mg, 17%; white powder (racemic *trans* diastereoisomer); 241 mg, 73%; off-white powder (racemic *cis* diastereoisomer).

**Overall yield:** 297 mg, 90%

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 3H), 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.55 – 7.31 (m, 9H), 6.10 (s, 1H), 4.79 (dd, *J* = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.2, 135.8, 135.7, 133.9, 133.2, 132.8, 132.6, 130.2, 128.9, 128.5, 128.1, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 127.0, 126.7, 124.7, 75.5, 74.3, 64.1, 48.1, 27.0, 26.9; **<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 6H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.8, 10.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H); **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 521.2367; found 521.2372; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3050, 2931, 2857, 1663, 1471, 1443, 1427, 1361, 1280, 1111, 1068, 997, 916, 822, 809, 785, 741, 702, 615, 505, 489

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8,8-dimethyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30g**)



The compound was synthesized following the general procedure **3** using 129 mg (0.700 mmol) of the corresponding alcohol **2.29g**. The crude colorless oil (498 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 12 min).

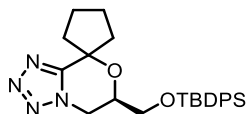
**Yield and physical aspect:** 296 mg, quant.; colorless semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (dt, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 6H), 4.67 – 4.59 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.09 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4, 135.8, 135.7, 132.9, 132.8, 130.2, 128.0, 73.6, 68.5,



64.3, 48.3, 28.6, 26.9, 25.7, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 423.2211; found 423.223; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 3049, 2931, 2857, 1473, 1440, 1428, 1383, 1363, 1180, 1166, 1127, 1112, 1057, 999, 972, 859, 823, 799, 778, 741, 702, 633, 613, 505

Synthesis of (*R*)-6'-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5',6'-dihydrospiro[cyclopentane-1,8'-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine] (**2.30h**)

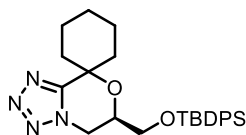


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 131 mg (0.623 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.29h**. The crude light brown oil (418 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 12 min).

**Yield and physical aspect**: 241 mg, 86%; colorless semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 6H), 4.59 (dd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 2.01 – 1.79 (m, 5H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.1, 135.7, 132.9, 132.8, 130.2, 128.0, 83.5, 69.5, 64.2, 48.0, 40.4, 38.4, 26.9, 24.5, 24.1, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 449.2367; found 449.2368; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2956, 2931, 2857, 1471, 1428, 1362, 1191, 1111, 1015, 996, 975, 938, 823, 773, 740, 700, 614, 503, 488; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 36.0 ° (c 0.100 MeOH)

Synthesis of (*R*)-6'-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5',6'-dihydrospiro[cyclohexane-1,8'-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine] (**2.30i**)

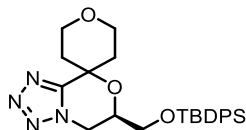


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 455 mg (2.03 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.29i**. The crude light-yellow oil (1.7 g) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 12 min).

**Yield and physical aspect**: 814 mg, 87%; colorless semi-solid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 4.59 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.86 – 1.38 (m, 8H), 1.08 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4, 135.8, 135.7, 133.0, 132.8, 130.2, 128.1, 128.0, 74.8, 67.9, 64.4, 48.1, 36.7, 32.8, 26.9, 24.9, 20.9, 20.7, 19.4; HRMS (ESI): Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 463.2524; found 463.2545; FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3056, 2930, 2891, 2857, 1469, 1454, 1443, 1427, 1361, 1149, 1123, 1113, 1097, 1074, 1036, 1004, 989, 972, 846, 824, 794, 778, 741, 697, 615, 589, 553, 523, 505, 487, 461; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 20.8 ° (c 0.125 MeOH)

Synthesis of (*R*)-6'-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,3,5,5',6,6'-hexahydrospiro[pyran-4,8'-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine] (**2.30j**)

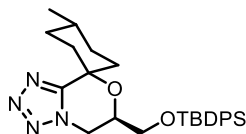


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 104 mg (0.460 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.29j**. The crude colorless oil (495 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 230 mg, quant.; colorless semi-solid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 – 7.66 (m, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 4.62 (dd, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 14.5, 10.4, 4.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 14.5, 10.4, 4.4 Hz, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.09 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.1, 135.7, 132.8, 132.6, 130.3, 128.1, 72.6, 68.4, 64.1, 62.9, 62.7, 48.0, 36.8, 33.3, 26.9, 19.3; HRMS (ESI): Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 465.2316; found 465.2315; FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3071, 3012, 2957, 2931, 2858, 2099, 1742, 1589, 1470, 1427, 1361, 1216, 1147, 1129, 1103, 1075, 1035, 1022, 999, 973, 823, 809, 743, 701, 667, 615, 593, 569, 504, 490; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 42.7 ° (c 0.150 MeOH)

Synthesis of (±)-(1*r*,4*r*)-6'-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methyl-5',6'-dihydrospiro[cyclohexane-1,8'-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine] (**2.30k**)

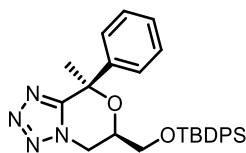


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 80 mg (0.336 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.29k**. The crude colorless oil (276 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 86 mg, 54%; white solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (dt, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 4H), 7.49 – 7.37 (m, 6H), 4.60 (dd, *J* = 11.4, 1.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.47 (m, 7H), 1.08 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6, 135.8, 135.7, 133.0, 132.8, 130.2, 128.0, 75.3, 67.8, 64.5, 48.2, 35.5, 32.8, 30.3, 29.1, 29.0, 26.9, 20.4, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 477.2680; found 477.2672; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3035, 2953, 2930, 2854, 2101, 1463, 1426, 1358, 1232, 1149, 1131, 1100, 1084, 1069, 1053, 1014, 994, 982, 890, 823, 811, 776, 742, 703, 687, 664, 617, 599, 522, 503, 491, 463; **m.p.** = 92.2 °C

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-methyl-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.30l**)



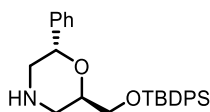
The compound was synthesized following the general procedure **3** using 100 mg (0.406 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.29l**. The crude yellow oil (435 mg) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 8 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 184 mg, 93%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 4H), 7.51 – 7.27 (m, 9H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 4.07 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.4, 141.6, 135.7, 132.8, 132.7, 130.3, 128.6, 128.4,

128.1, 125.6, 69.6, 64.2, 48.4, 27.4, 26.9, 19.4. Quaternary carbon C-O signal is missing. **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 485.2367; found 485.2383;

Synthesis of (±)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-phenylmorpholine (**2.31a**)



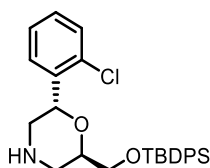
The compound was synthesized following general procedure **4** using 89 mg (0.189 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (102 mg) was purified by flash column chromatography (5x2 cm; DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect**: 71 mg, 87%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/5).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (m, 5H, *cis+trans*), 7.47 – 7.27 (m, 13H, *cis+trans*), 4.75 (dd, *J* = 7.1, 3.4 Hz, 1H, *trans*), 4.54 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 0.2H, *cis*), 4.04 – 3.96 (m, 1H, *trans*), 3.93 – 3.80 (m, 2H+0.4H, *cis+trans*), 3.73 – 3.66 (m, 0.2H, *cis*), 3.23 – 3.16 (m, 0.2H, *cis*), 3.11 (dd, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 1H, *trans*), 3.08 – 2.97 (m, 3H+0.2H, *cis+trans*), 2.78 – 2.66 (m, 0.4H, *cis*), 1.91 (br s, 1H+0.2H, *cis+trans*), 1.07 (s, 9H+1.8H, *cis+trans*); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.5, 135.8, 135.7, 133.6, 133.6, 129.9, 128.6, 127.9, 127.9, 127.6, 126.6, 73.2, 72.2, 63.7, 51.1, 46.5, 27.0, 19.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 432.2353; found 432.2363; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2929, 2856, 1661, 1471, 1452, 1427, 1390, 1360, 1105, 1028, 998, 877, 822, 740, 698, 609, 503, 489

Synthesis of (±)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-(2-chlorophenyl)morpholine (**2.31b**)



The compound was synthesized following general procedure **4** using 85 mg (0.168 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30b** in Et<sub>2</sub>O at r.t overnight. The colorless solution was quenched with

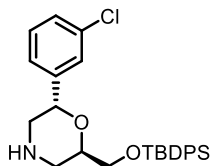
MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (150 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 63 mg, 81%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 6/7).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.66 (m, 8H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 15H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 5.12 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, *trans*), 4.90 (dd, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1H, *cis*), 4.23 (dd, *J* = 11.8, 8.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 12.8, 9.9 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 12.5, 10.2 Hz, 1H), 1.70 (br s, 2H), 1.10 (s, 9H, *trans*), 1.09 (s, 9H, *cis*); **<sup>13</sup>C NMR *cis* + *trans*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5, 138.3, 135.8, 135.7, 135.7, 133.7, 133.6, 133.3, 132.0, 131.7, 130.0, 129.9, 129.8, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 78.0, 76.4, 72.7, 70.4, 65.6, 53.6, 51.4, 51.1, 48.1, 45.4, 27.1, 27.0, 19.4, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClNO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 466.1964; found 466.1970  
**FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 2930, 2856, 1472, 1442, 1427, 1390, 1361, 1104, 1049, 1032, 1007, 998, 823, 805, 753, 739, 699, 610, 503, 488, 460

Synthesis of (±)-2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-(3-chlorophenyl)morpholine (**2.31c**)



The compound was synthesized following general procedure **4** using 97 mg (0.192 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30c** in Et<sub>2</sub>O at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (119 mg) was purified by flash column chromatography (5x2 cm; DCM/MeOH : 98/2 + 0.1% Et<sub>3</sub>N).

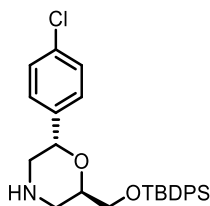
**Yield and physical aspect:** 82 mg, 91%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 2/7).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.68 (m, 5H, *cis+trans*), 7.49 – 7.36 (m, 10H, *cis+trans*), 7.32 – 7.26 (m, 2H, *cis+trans*), 7.25 – 7.19 (m, 1H, *cis+trans*), 4.74 (dd, *J* = 7.1, 3.2 Hz, 1H, *trans*), 4.52 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H, *cis*), 4.00 (dd, *J* = 11.8, 8.5 Hz, 1H, *trans*), 3.95 – 3.88 (m, 2H, *trans*), 3.88 –

3.80 (m, 0.7H, *cis*), 3.77 – 3.69 (m, 0.3H, *cis*), 3.22 – 3.16 (m, 0.3H, *cis*), 3.11 (dd,  $J = 12.8, 3.4$  Hz, 1H, *trans*), 3.08 – 2.95 (m, 3H+0.3H, *cis+trans*), 2.74 (dd,  $J = 12.2, 10.3$  Hz, 0.3H, *cis*), 2.66 (dd,  $J = 12.4, 10.5$  Hz, 0.3H, *cis*), 1.84 (br s, 1H+0.3H, *cis+trans*), 1.11 (s, 9H+3H, *cis+trans*);  $^{13}\text{C}$  NMR *cis+trans* (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.6, 142.4, 135.8, 135.8, 135.7, 135.7, 134.7, 134.6, 134.4, 133.5, 133.5, 129.9, 129.8, 129.8, 129.8, 129.7, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 126.8, 126.4, 124.7, 124.3, 78.3, 72.5, 72.2, 65.4, 63.6, 52.6, 50.8, 47.8, 46.4, 29.8, 27.0, 26.9, 26.7, 19.4, 19.3. The aromatic region was not well defined. Some aromatic carbons may be missing. **HRMS (ESI):** Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 466.1964; found 466.1972

Synthesis of ( $\pm$ )-2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-(4-chlorophenyl)morpholine (**2.31d**)



The compound was synthesized following general procedure **4** using 113 mg (0.224 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30d** in  $\text{Et}_2\text{O}$  at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (115 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; EtOAc + 0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ ).

**Yield and physical aspect:** 59 mg, 56%; colorless oil; *trans* diastereoisomer

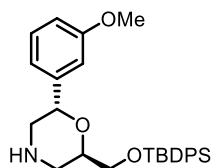
31 mg; 30%; colorless oil; *cis* diastereoisomer

**Overall yield:** 90 mg; 86%

$^1\text{H}$  NMR *cis* (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.43 – 7.31 (m, 7H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 4.47 (dd,  $J = 10.4, 2.3$  Hz, 1H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.67 (td,  $J = 7.4, 3.1$  Hz, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.69 (dd,  $J = 12.2, 10.2$  Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 12.3, 10.6$  Hz, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR *cis* (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.1, 135.8, 135.7, 133.6, 133.6, 133.4, 129.8, 128.5, 127.8, 127.6, 78.6, 65.5, 53.0, 48.1, 26.9, 19.4; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3070, 2929, 2856, 1492, 1471, 1427, 1390, 1143, 1105, 1087, 1014, 937, 821, 739, 701, 609, 505;  $^1\text{H}$  NMR *trans* (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.43 – 7.30 (m, 7H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 4.47 (dd,  $J = 10.5, 2.3$  Hz, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.66 (td,  $J = 7.6, 3.3$  Hz, 1H),

3.17 – 3.09 (m, 1H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.69 (dd,  $J = 12.3, 10.1$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 12.3, 10.6$  Hz, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.04 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR *trans* (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0, 135.7, 135.7, 135.0, 133.5, 133.5, 133.2, 129.9, 129.7, 128.7, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 72.5, 72.1, 63.6, 50.8, 46.4, 27.0, 19.3; FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070, 3047, 2930, 2888, 2856, 1491, 1471, 1462, 1427, 1109, 1089, 1029, 1014, 908, 822, 756, 738, 702, 612, 505, 489; HRMS (ESI): Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{SiCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 466.1964; found 466.1974

Synthesis of ( $\pm$ )-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-(3-methoxyphenyl)morpholine (**2.31e**)



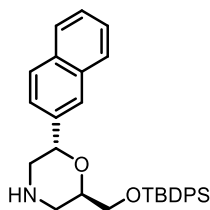
The compound was synthesized following general procedure **4** using 100 mg (0.200 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30e** at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (102 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; DCM/MeOH : 95/5).

**Yield and physical aspect:** 79 mg, 86%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/6).

$^1\text{H}$  NMR *trans* (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.84 (dd,  $J = 8.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 7.1, 3.3$  Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.08 – 2.99 (m, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.10 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR *trans* (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 142.0, 135.7, 135.7, 135.0, 129.8, 129.5, 127.8, 127.8, 118.8, 113.1, 112.1, 73.0, 72.0, 63.7, 55.3, 50.8, 46.3, 27.0, 19.3; HRMS (ESI): Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.2459; found 462.2463; FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070, 3048, 2998, 2930, 2856, 1601, 1586, 1488, 1462, 1427, 1390, 1360, 1314, 1256, 1105, 1046, 1007, 997, 937, 822, 781, 740, 700, 611, 505

Synthesis of ( $\pm$ )-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-(naphthalen-2-yl)morpholine (**2.31f**)



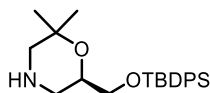
The compound was synthesized following general procedure **4** using 60 mg (0.115 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30f** at r.t overnight. The red solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (117 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 46 mg, 82%; yellow oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/5).

**<sup>1</sup>H NMR *trans*** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.81 (m, 4H), 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.53 – 7.34 (m, 10H), 4.95 (dd, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 3H), 3.22 (dd, *J* = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6, 135.7, 133.5, 133.4, 133.0, 129.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 126.2, 125.9, 125.4, 124.7, 73.0, 72.1, 63.8, 50.5, 46.3, 27.0, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 482.2510; found 482.2512

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylmorpholine (**2.31g**)



The compound was synthesized following general procedure **4** using 255 mg (0.603 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30g** at r.t overnight. The white slurry was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (600 mg) was purified by flash column chromatography (8x2.5 cm; DCM/MeOH : 98/2).

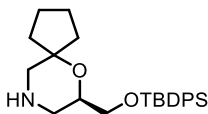
**Yield and physical aspect:** 180 mg, 78%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 – 7.62 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.9, 135.8, 133.8, 133.7, 129.7, 127.7, 70.9, 70.4, 66.2, 55.4, 48.9, 28.5, 27.0, 21.3, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 384.2353; found



384.2371; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 3048, 2960, 2930, 2857, 1471, 1427, 1376, 1362, 1202, 1140, 1110, 1084, 995, 958, 938, 822, 738, 701, 608, 504, 487

Synthesis of (*R*)-7-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-oxa-9-azaspiro[4.5]decane (**2.31h**)

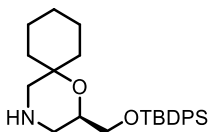


The compound was synthesized following general procedure **4** using 53 mg (0.118 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.30h** at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (180 mg) was purified by flash column chromatography (5x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 45 mg, 94%; light-yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 6H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 1.80 – 1.39 (m, 7H), 1.05 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8, 133.8, 129.8, 127.8, 83.2, 71.9, 66.0, 54.1, 48.7, 38.7, 32.9, 27.0, 24.8, 23.6, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 410.2510; found 410.2518; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 3048, 2954, 2930, 2856, 1589, 1472, 1462, 1427, 1389, 1105, 1007, 971, 939, 823, 801, 738, 701, 614, 504; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 21.3 ° (c 0.075, MeOH)

Synthesis of (*R*)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-oxa-4-azaspiro[5.5]undecane (**2.31i**)

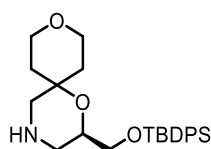


The compound was synthesized following general procedure **4** using 215 mg (0.465 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.30i** at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (360 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 169 mg, 86%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.48 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.62 – 1.25 (m, 9H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8, 133.8, 129.7, 127.8, 71.3, 69.4, 66.2, 54.6, 48.8, 37.3, 29.9, 29.2, 26.9, 26.5, 21.4, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 424.2666; found 424.2650; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 3049, 2928, 2856, 1589, 1472, 1451, 1427, 1389, 1361, 1134, 1105, 1077, 1040, 1009, 965, 823, 803, 739, 701, 611, 504; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 27.3 ° (*c* 0.110, MeOH)

Synthesis of (*R*)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1,9-dioxaspiro[5.5]undecane (**2.31j**)

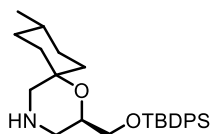


The compound was synthesized following general procedure **4** using 100 mg (0.215 mmol) of oxabicyclic tetrazole (+)-**2.30j** at r.t overnight. The colorless solution was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (121 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 54 mg, 59%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.65 (m, 4H), 7.46 – 7.34 (m, 6H), 3.81 (td, *J* = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 10.6, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.57 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.3, 133.2, 129.3, 127.3, 69.3, 68.6, 65.4, 63.1, 62.7, 54.6, 48.2, 36.75, 29.4, 26.5, 18.9; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 426.2459; found 426.2458; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 3048, 2930, 2856, 1589, 1471, 1427, 1389, 1360, 1303, 1182, 1143, 1102, 1072, 1015, 985, 965, 938, 823, 796, 740, 701, 615, 504; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = 11.2 ° (*c* 0.680, MeOH)

Synthesis of (±)-(6*r*,9*r*)-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-9-methyl-1-oxa-4-azaspiro[5.5]undecane (**2.31k**)

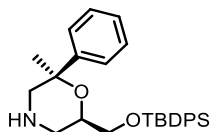


The compound was synthesized following general procedure **4** using 71 mg (0.149 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30k** at r.t overnight. The white slurry was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude residue (204 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; DCM/MeOH : 95/5). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 52 mg, 80%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (s, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.50 (dd, *J* = 11.9, 11.0 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.27 (s, 8H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8, 135.8, 133.8, 133.7, 130.2, 129.7, 128.0, 127.7, 72.3, 69.6, 66.2, 51.2, 49.0, 37.3, 31.9, 31.2, 30.8, 28.9, 27.0, 21.5, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 438.2823; found 438.2806; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 3048, 2927, 2856, 1471, 1456, 1427, 1390, 1361, 1132, 1105, 1084, 1032, 1008, 998, 823, 739, 700, 613, 503, 488

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-2-phenylmorpholine (**2.31I**)



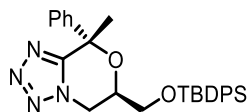
The compound was synthesized following general procedure **4** using 46 mg (0.095 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30I** at r.t overnight. The white slurry was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude colorless oil (104 mg) was purified by flash column chromatography (4x1 cm; EtOAc then DCM/MeOH : 95/5 + 0.1% Et<sub>3</sub>N). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 18 mg, 43%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 8H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.2, 6.5 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.2, 135.8, 133.7, 129.8, 128.2, 127.8, 126.8, 124.6, 74.2, 70.6, 66.2, 55.9, 48.9, 27.0, 21.6, 19.4; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070,

2958, 2931, 2857, 1471, 1445, 1428, 1375, 1112, 1067, 1029, 983, 961, 824, 810, 767, 741, 697, 615, 570, 505, 490; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 446.2510; found 446.2518

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-methyl-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32a**)



The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac**. The crude colorless oil (126 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 12 min). Racemic mixture. Data match those previously reported in the literature.<sup>2</sup>

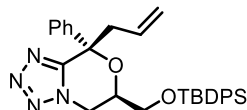
**Yield and physical aspect:** 80 mg, 77%; colorless gum; *trans* diastereoisomer

27 mg, 26%; colorless gum; *cis* diastereoisomer

**Overall yield:** 107 mg; quant.

<sup>1</sup>H NMR *trans* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (td, J = 7.9, 1.4 Hz, 4H), 7.52 – 7.31 (m, 11H), 4.47 (dd, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 12.6, 10.7 Hz, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.09 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR *trans* (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 140.5, 135.7, 135.6, 132.8, 132.7, 130.2, 130.1, 129.0, 128.5, 128.0, 125.4, 78.2, 69.3, 64.1, 47.7, 31.2, 26.9, 19.3; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2931, 2857, 1472, 1445, 1428, 1370, 1220, 1164, 1112, 1047, 1029, 996, 966, 823, 806, 768, 741, 700, 669, 616, 606, 565, 504, 490; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 485.2367; found 485.2376

Synthesis of (6*R*,8*S*)-8-allyl-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32b**)



<sup>2</sup> Hanessian, S.; Deschênes-Simard, B.; Simard, D. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6656-6669

The compound was synthesized following general procedure **5** using 400 mg (0.850 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.30ac**. The crude yellow oil (468 mg) was purified by flash column chromatography (7x2.5 cm; from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 11 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>2</sup>

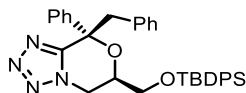
**Yield and physical aspect:** 204 mg, 47%; colorless gum; *trans* diastereoisomer

170 mg, 39%; colorless gum; *cis* diastereoisomer

**Overall yield:** 374 mg; 86%

**<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 9H), 5.68 – 5.56 (m, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 4.46 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 139.2, 135.8, 135.7, 132.8, 132.7, 131.0, 130.2, 128.9, 128.6, 128.1, 125.9, 120.3, 80.7, 69.6, 64.0, 48.2, 47.5, 26.9, 19.4; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2930, 2857, 1471, 1440, 1427, 1158, 1111, 1085, 997, 974, 920, 823, 807, 768, 740, 699, 616, 602, 503, 487; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 70.6 ° (c 0.113 MeOH); **<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 – 7.78 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 4H), 7.51 – 7.39 (m, 7H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 5.58 – 5.45 (m, 1H), 4.99 (s *app*, 1H), 4.98 – 4.93 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 3.11 – 2.97 (m, 2H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.8, 139.7, 135.7, 132.8, 132.7, 130.8, 130.3, 128.4, 128.2, 128.1, 126.0, 120.0, 78.4, 69.9, 64.0, 48.2, 44.5, 26.9, 19.4; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2931, 2857, 1471, 1445, 1428, 1105, 1063, 1034, 992, 919, 823, 808, 780, 765, 740, 723, 698, 614, 502, 488; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 49.3 ° (c 0.093 MeOH); **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 511.2524; found 511.2521

Synthesis of (6*R*,8*S*)-8-benzyl-6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine (**2.32c**)



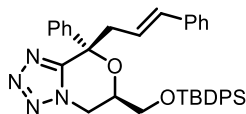
The compound was synthesized following general procedure **5** using 200 mg (0.425 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.30ac** and benzyl bromide. The crude yellow oil (363 mg) was purified by

flash column chromatography (5x2.5 cm; from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 11 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>2</sup>

**Yield and physical aspect:** 235 mg, 99%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.66 (m, 6H), 7.53 – 7.39 (m, 6H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 7.14 – 7.02 (m, 5H), 4.31 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.83 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4, 139.3, 135.7, 134.5, 132.7, 131.1, 130.2, 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 126.9, 126.0, 81.0, 69.9, 63.9, 50.1, 47.3, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 561.2680; found 561.2683; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3068, 2929, 2857, 2100, 1495, 1471, 1445, 1427, 1111, 1086, 1065, 1020, 980, 955, 935, 823, 768, 742, 697, 667, 607, 574, 503, 488; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 67.7 ° (c 0.103 MeOH)

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-cinnamyl-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32d**)



The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and cinnamyl bromide. The crude yellow oil (221 mg) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 10 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 82 mg, 66%; colorless gum; *trans* diastereoisomer

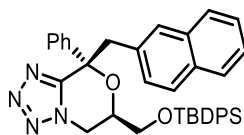
29 mg, 23%; colorless gum; *cis* diastereoisomer

**Overall yield:** 111 mg; 89%

**<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.70 (m, 4H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.53 – 7.33 (m, 9H), 7.25 – 7.16 (m, 5H), 6.36 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.10 – 6.00 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.5, 11.0 Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 14.4, 6.7, 1.0 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.7, 139.1, 137.1, 135.7, 135.6, 135.1, 132.7, 132.7, 130.2, 130.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 126.3, 125.9, 122.4, 81.0, 77.4, 69.7, 64.0, 47.6, 47.4,

26.9, 19.3; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3027, 2930, 2857, 1492, 1471, 1446, 1427, 1112, 1009, 965, 909, 823, 739, 699, 667, 616, 503; **<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 6H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.30 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 12.6, 2.6 Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.5, 10.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 3.21 (*s app*, 1H), 3.19 (*s app*, 1H), 1.10 (*s*, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7, 139.8, 136.9, 135.7, 135.6, 134.8, 132.7, 132.6, 130.2, 130.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 126.3, 126.0, 122.2, 78.7, 70.2, 64.0, 48.1, 44.0, 26.9, 19.3; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3027, 2930, 2857, 1494, 1471, 1446, 1428, 1155, 1130, 1105, 1063, 965, 909, 823, 739, 693, 611, 503; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 587.2837; found 587.2867

Synthesis of (6*R*,8*S*)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(naphthalen-2-ylmethyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazine (**2.32e**)

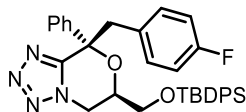


The compound was synthesized following general procedure **5** using 200 mg (0.425 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.30ac** and naphthyl bromide. The crude yellow oil (462 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 118 mg, 45%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.69 (m, 7H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.34 (m, 9H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.11 (*s*, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4, 139.3, 135.7, 135.6, 133.0, 132.7, 132.4, 132.1, 130.2, 130.0, 129.3, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.5, 127.1, 126.1, 125.8, 125.8, 81.2, 69.9, 64.0, 50.2, 47.3, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 611.2837; found 611.2830; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3053, 2958, 2930, 2858, 1471, 1441, 1428, 1113, 1086, 1066, 1023, 821, 770, 744, 726, 702, 604, 504, 490, 477; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -106.3 ° (c 0.117, MeOH)

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(4-fluorobenzyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32f**)

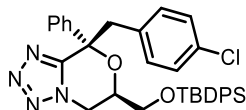


The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and 4-fluorobenzyl bromide. The crude yellow oil (283 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 10 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 84 mg, 68%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 – 7.71 (m, 4H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 6H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.81 – 6.73 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 245 Hz), 153.3, 138.9, 135.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3 Hz), 132.7, 132.6, 130.3, 130.2, 130.2, 128.9, 128.6, 128.1, 128.1, 126.0, 114.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21 Hz), 80.9, 69.9, 63.9, 49.1, 47.3, 26.8, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SiF [M+H]<sup>+</sup>: 579.2586; found 579.2610; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3071, 2956, 2931, 2892, 2858, 1509, 1428, 1223, 1158, 1113, 1066, 1022, 827, 777, 742, 702, 612, 505, 491

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(4-chlorobenzyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32g**)



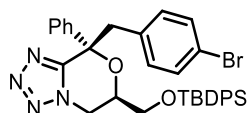
The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and 4-chlorobenzyl bromide. The crude yellow oil (232 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 8 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 105 mg, 83%; colorless gum



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3, 138.9, 135.7, 135.7, 133.1, 133.0, 132.7, 132.5, 130.3, 128.9, 128.7, 128.1, 128.0, 126.0, 80.9, 69.9, 63.9, 49.3, 47.3, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SiCl [M+H]<sup>+</sup>: 595.2291; found 595.2320; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 2960, 2930, 2858, 1491, 1472, 1441, 1428, 1113, 1094, 1066, 1017, 824, 811, 767, 743, 702, 611, 504, 490

Synthesis of 8-(4-bromobenzyl)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32h**)

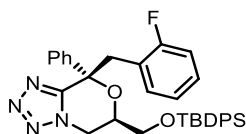


The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and 4-bromobenzyl bromide. The crude yellow oil (276 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 8 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 113 mg, 83%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 – 7.68 (m, 4H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.2, 138.9, 135.7, 135.7, 133.5, 132.9, 132.6, 130.9, 130.3, 128.9, 128.7, 128.1, 126.0, 121.3, 80.8, 69.9, 63.9, 49.4, 47.3, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SiBr [M+H]<sup>+</sup>: 639.1785; found 639.1813; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2959, 2930, 2857, 1488, 1472, 1441, 1428, 1112, 1070, 1013, 988, 822, 808, 763, 743, 701, 670, 611, 504

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-(2-fluorobenzyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32i**)

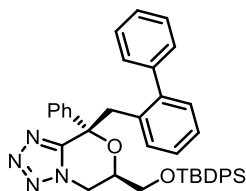


The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and 2-fluorobenzyl bromide. The crude yellow oil (279 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 8 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 118 mg, 96%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.70 (m, 4H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.87 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.11 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 153.6, 138.6, 135.6, 132.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 5 Hz), 132.4, 130.1, 128.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8 Hz), 128.7, 128.6, 128.0, 126.1, 123.3, 121.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 15 Hz), 115.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 80.8, 69.8, 63.8, 47.3, 42.0, 26.8, 19.2; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SiF [M+H]<sup>+</sup>: 579.2586; found 579.2614; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2931, 2858, 1492, 1455, 1428, 1234, 1113, 1067, 824, 810, 761, 744, 702, 609, 505

Synthesis of (±)-8-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32j**)

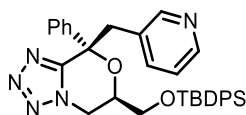


The compound was synthesized following general procedure **5** using 100 mg (0.212 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.30ac** and 2-phenylbenzyl bromide. The crude yellow oil (280 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 8 min). Racemic mixture.

**Yield and physical aspect:** 127 mg, 94%; colorless gum

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 – 7.61 (m, 5H), 7.50 – 7.37 (m, 6H), 7.25 – 7.15 (m, 8H), 7.11 – 7.07 (m, 3H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 4.35 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.99 – 3.75 (m, 3H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.54 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.07 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.0, 144.2, 141.8, 138.7, 135.7, 135.6, 132.7, 132.6, 132.0, 131.1, 130.3, 130.2, 130.2, 129.7, 129.5, 128.7, 128.3, 128.1, 127.9, 126.9, 126.8, 126.7, 126.1, 81.3, 69.4, 63.9, 47.7, 45.1, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 637.2993; found 637.3022; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3054, 2930, 2858, 1472, 1439, 1428, 1113, 1085, 1012, 823, 770, 744, 701, 609, 504, 490

Synthesis of ( $\pm$ )-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-8-(pyridin-3-ylmethyl)-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.32k**)



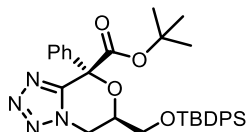
In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.30ac** (100 mg, 0.212 mmol) was combined with THF (2 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to  $-78$  °C and LiHMDS (1M in THF, 0.28 mL, 0.276 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. After 5 min, a THF (1 mL) suspension of the pyridine hydrobromide salt (161 mg, 0.636 mmol, 3 eq.) and LiHMDS (1M in THF, 0.7 mL, 0.636 mmol, 3 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The brown suspension was stirred at  $-78$  °C for 30 min and at r.t for 1h. The mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  soln. and the aq. phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (x2). The combined org. layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated in vacuo. The crude orange semi-solid (200 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 80 mg, 74%; colorless gum

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.51 – 7.38 (m, 6H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.00 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 12.6, 3.2$  Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J = 10.9, 5.7$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 12.5, 11.0$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 10.9, 4.9$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.44 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 1.09 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.2, 152.1, 148.4, 138.5, 138.4, 135.7, 135.6, 132.6, 130.3, 130.1, 129.0, 128.9, 128.1, 126.0, 122.9, 80.6, 69.9, 64.0, 47.5, 47.2, 26.9,

19.3. Tetrazole carbon signal is missing. **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $C_{33}H_{36}N_5O_2Si$   $[M+H]^+$ : 562.2633; found 562.2648

Synthesis of tert-butyl ( $\pm$ )-6-(((tert-butyldiphenylsilyloxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine-8-carboxylate (**2.32l**)



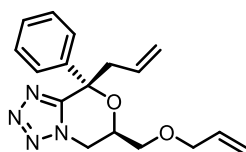
In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.30ac** (100 mg, 0.212 mmol) was combined with THF (2 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to  $-78^\circ\text{C}$  and LiHMDS (1M in THF, 0.28 mL, 0.276 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. After 5 min, a THF (1 mL) solution of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (139 mg, 0.636 mmol, 3 eq.) was added dropwise to the reaction mixture. The light-orange solution was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 2h and at r.t for 30 min. The mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  soln. and the aq. phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (x3). The combined org. layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated in vacuo. The crude light brown oil (157 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 61 mg, 50%; colorless gum

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/2).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.63 (m, 15H, *cis+trans*), 7.49 – 7.34 (m, 30H, *cis+trans*), 4.76 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, *cis*), 4.57 – 4.51 (m, 2H, *trans*), 4.40 – 4.29 (m, 4H, *cis+trans*), 4.21 – 4.16 (m, 1H, *cis*), 4.10 – 4.02 (m, 5H, *cis+trans*), 3.97 – 3.90 (m, 2H, *trans*), 1.38 (s, 18H, *trans*), 1.37 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 1.09 (s, 18H, *trans*)

Synthesis of ( $\pm$ )-8-allyl-6-((allyloxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.33**)



In a 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.29a** (300 mg, 1.29 mmol), TBAI (85 mg, 0.26 mmol, 0.2 eq.) and allyl bromide (390 mg, 0.28 mL, 3.23 mmol, 2.5 eq.) were combined with THF (7 mL) to give a brown suspension. The mixture was cooled down to 0 °C and NaH 60% (155 mg, 3.87 mmol, 3 eq.) was added. The mixture was stirred overnight allowing the ice bath to melt gradually. The now white suspension was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (427 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

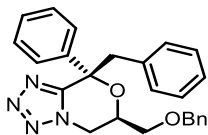
**Yield and physical aspect:** 139 mg, 34%; colorless oil (*cis*)

184 mg, 46%; colorless oil (*trans*)

**Overall yield:** 344 mg, 85%

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.7, 5.5 Hz, 1H), 5.69 – 5.58 (m, 1H), 5.32 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 5.05 – 4.96 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.6, 10.9 Hz, 1H), 4.13 (td, *J* = 5.3, 3.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 2.95 (qd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 2H); **<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 5.63 – 5.51 (m, 1H), 5.31 (ddd, *J* = 17.2, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 10.4, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 5.05 – 5.03 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.8, 10.0 Hz, 1H), 4.09 (dt, *J* = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 3.86 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 2H)

Synthesis of (±)-8-benzyl-6-((benzyloxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**2.34**)



In a 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.29a** (327 mg, 1.41 mmol), TBAI (93 mg, 0.282 mmol, 0.2 eq.) and benzyl bromide (604 mg, 0.42 mL, 3.53 mmol, 2.5 eq.) were combined with THF (8 mL) to give a brown solution. The mixture was cooled down to 0 °C and NaH 60% (169 mg, 4.23 mmol, 3 eq.) was added. The mixture was stirred overnight allowing the

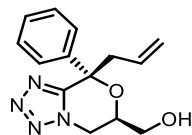
ice bath to melt gradually. The brown suspension was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (733 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 522 mg, 90%; yellow solid

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/4).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 – 7.80 (m, 0.4H, *cis*), 7.71 – 7.66 (m, 2H, *trans*), 7.43 – 7.30 (m, 10H, *cis+trans*), 7.16 – 7.05 (m, 5H, *cis+trans*), 6.99 – 6.95 (m, 0.4H, *cis*), 4.69 – 4.61 (m, 2H, *trans*), 4.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.4H, *cis*), 4.48 (dd, *J* = 12.8, 3.0 Hz, 0.2H, *cis*), 4.32 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H, *trans*), 4.12 (tdd, *J* = 8.4, 6.1, 2.8 Hz, 2H, *trans*), 3.91 (dd, *J* = 12.7, 11.1 Hz, 1H, *trans*), 3.87 – 3.83 (m, 0.8H, *cis*), 3.82 – 3.67 (m, 2H, *trans*), 3.53 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, *trans*), 3.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, *trans*), 3.44 (d, *J* = 14.1 Hz, 0.5H, *cis*)

Synthesis of (±)-8-allyl-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-6-yl)methanol (**2.35**)

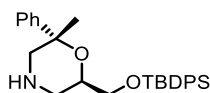


In a flame-dried 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.29a** (92 mg, 0.396 mmol) and allyl bromide (96 mg, 68 μL, 0.792 mmol, 2 eq.) were combined with THF (3 mL) to give a light-yellow solution. The mixture was cooled down to -78 °C and LiHMDS (1M in THF, 0.91 mL, 0.91 mmol, 2.3 eq.) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. was added. The cooling bath was removed and the aq. phase was diluted with water and extracted with EtOAc (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (112 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 1/1).

**Yield and physical aspect:** 48 mg, 44%; white semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 5.67 – 5.50 (m, 1H), 5.13 – 5.07 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 2H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.19 – 2.89 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H); **FTIR** (neat, cm<sup>-1</sup>) 3397

Synthesis of ( $\pm$ )-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methyl-2-phenylmorpholine (**2.36a**)

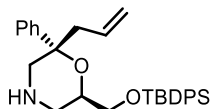


The compound was synthesized following general procedure **4** using 72 mg (0.149 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32a** at 55 °C for 3 days (sealed tube). The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (220 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 42 mg, 64%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 10H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 3.74 (dd,  $J$  = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 2.93 (dd,  $J$  = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 2.87 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J$  = 12.6, 10.6 Hz, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.9, 135.8, 135.8, 133.7, 133.7, 129.8, 129.7, 129.0, 127.8, 127.7, 127.7, 126.9, 126.5, 126.3, 75.6, 71.7, 65.8, 52.9, 48.2, 31.2, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 446.2510; found 446.2515; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 2954, 2929, 2857, 1472, 1461, 1445, 1427, 1111, 1077, 1029, 999, 960, 910, 823, 797, 762, 738, 700, 612, 562, 504, 491

Synthesis of (2*S*,6*R*)-2-allyl-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-phenylmorpholine (**2.36b**)



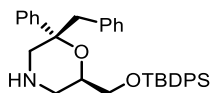
The compound was synthesized following general procedure **4** using 91 mg (0.178 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.32b** at 55 °C for 3 days (sealed tube). The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 51 mg, 61%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 – 7.68 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 10H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 5.59 (ddt,  $J$  = 17.4, 10.2, 7.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 5H), 2.89 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 2.59 (t,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J$  = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.07 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.9, 135.8, 135.8, 133.7, 133.7, 133.0, 129.8, 129.8, 128.8, 127.8, 127.8, 127.1, 118.1, 71.6, 65.7, 51.0, 48.5, 48.0, 29.8, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>:

472.2666; found 472.2675; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 2955, 2929, 2857, 1471, 1461, 1446, 1427, 1110, 1072, 998, 916, 823, 799, 766, 740, 699, 608, 502, 488; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 3.4 ° (c 0.175 MeOH)

Synthesis of (2*S*,6*R*)-2-benzyl-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-phenylmorpholine (**2.36c**)

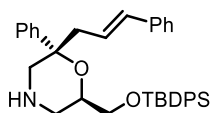


The compound was synthesized following general procedure **4** using 124 mg (0.221 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.32c** at 55 °C for 3 days (sealed tube). The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (459 mg) was purified by flash column chromatography (4x3 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 94 mg, 82%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 3H), 6.79 – 6.74 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.01 – 2.80 (m, 4H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.07 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.4, 136.1, 135.8, 133.7, 130.8, 129.8, 128.6, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 126.3, 78.3, 71.8, 65.7, 51.2, 50.4, 48.1, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 522.2823; found 522.2829; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3068, 3027, 2929, 2856, 1495, 1472, 1447, 1427, 1105, 1058, 1010, 823, 797, 740, 697, 646, 614, 572, 502, 488; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 3.0 ° (c 0.200 MeOH)

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-cinnamyl-2-phenylmorpholine (**2.36d**)



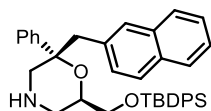
The compound was synthesized following general procedure **4** using 71 mg (0.221 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32d** at 55 °C for 3 days (sealed tube). The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (160 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 65 mg, 54%; colorless oil



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (td, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 5H), 7.42 – 7.38 (m, 6H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.05 – 5.98 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.89 (d *app*, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 1.79 (br s, 1H), 1.09 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.1, 137.6, 135.8, 133.7, 133.0, 129.8, 129.8, 128.8, 128.5, 127.8, 127.2, 127.1, 126.2, 124.9, 77.8, 71.7, 65.7, 51.3, 48.1, 47.6, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 548.2979; found 548.2993; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3026, 2929, 2856, 1471, 1461, 1447, 1427, 1111, 1070, 967, 909, 823, 801, 741, 701, 668, 614, 504

Synthesis of (2*S*,6*R*)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(naphthalen-2-ylmethyl)-2-phenylmorpholine (**2.36e**)

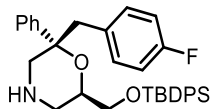


The compound was synthesized following general procedure **4** using 108 mg (0.177 mmol) of oxabicyclic tetrazole (-)-**2.32e** at 55 °C for 3 days (sealed tube). The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (437 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 67 mg, 66%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 – 7.69 (m, 5H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 8H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.59 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.3, 135.7, 133.7, 133.6, 133.0, 132.1, 129.6, 129.3, 129.2, 128.5, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 127.0, 126.8, 125.6, 125.3, 78.3, 71.7, 65.6, 51.1, 50.4, 47.9, 26.8, 19.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 572.2979; found 572.2987; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3054, 2916, 2855, 1446, 1427, 1102, 1086, 1069, 1034, 1014, 940, 819, 805, 765, 746, 700, 660, 615, 501, 487; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = - 4.0 ° (c 0.150 MeOH)

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(4-fluorobenzyl)-2-phenylmorpholine  
(2.36f)

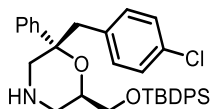


The compound was synthesized following general procedure **4** using 83 mg (0.143 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32f** at 55 °C (sealed tube) for 1 day. The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (237 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 60 mg, 78%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.68 (m, 4H), 7.48 – 7.37 (m, 6H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 3H), 2.59 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.58 (br s, 1H), 1.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 243 Hz), 141.2, 135.8, 133.7, 132.2, 132.1, 131.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3 Hz), 129.8, 128.6, 127.8, 127.4, 127.1, 114.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21 Hz), 78.1, 71.8, 65.7, 51.4, 49.3, 48.1, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>SiF [M+H]<sup>+</sup>: 540.2729; found 540.2721; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3053, 2929, 2857, 1509, 1446, 1427, 1221, 1111, 1067, 1035, 1014, 823, 804, 739, 699, 614, 502, 488

Synthesis of (±)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(4-chlorobenzyl)-2-phenylmorpholine  
(2.36g)



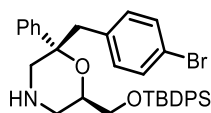
The compound was synthesized following general procedure **4** using 103 mg (0.173 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32g** at 55 °C (sealed tube) for 3 days. The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (400 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 79 mg, 82%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 – 7.70 (m, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 9.8, 5.5

Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 1H), 3.61 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 3H), 2.60 (dd,  $J = 12.4, 11.0$  Hz, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.10 (s, 9H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.1, 135.7, 134.6, 133.7, 132.2, 132.1, 129.8, 128.6, 127.8, 127.7, 127.4, 127.2, 78.0, 71.8, 65.6, 51.4, 49.4, 48.0, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{SiCl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 556.2433; found 556.2449; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3069, 2929, 2857, 1490, 1472, 1446, 1427, 1104, 1091, 1068, 1016, 823, 802, 756, 739, 724, 700, 666, 644, 614, 504, 490

Synthesis of ( $\pm$ )-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(4-bromobenzyl)-2-phenylmorpholine (**2.36h**)

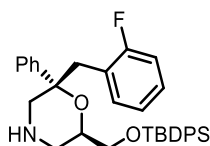


The compound was synthesized following general procedure **4** using 110 mg (0.172 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32h** at 55 °C (sealed tube) for 3 days. The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (423 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 77 mg, 75%; colorless oil

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 – 7.68 (m, 4H), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 4H), 6.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.74 (dd,  $J = 9.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J = 9.8, 4.7$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 3H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 1.73 (br s, 1H), 1.09 (s, 9H);  **$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.0, 135.8, 135.1, 133.7, 132.5, 130.8, 130.6, 129.8, 128.6, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 120.4, 78.0, 71.8, 65.6, 51.4, 49.5, 48.0, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{SiBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 600.1928; found 600.1926; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3069, 2929, 2856, 1487, 1472, 1446, 1427, 1105, 1069, 1012, 822, 800, 756, 739, 720, 700, 646, 614, 504, 490

Synthesis of ( $\pm$ )-6-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(2-fluorobenzyl)-2-phenylmorpholine (**2.36i**)

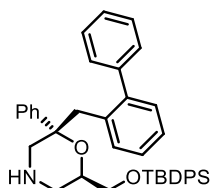


The compound was synthesized following general procedure **4** using 114 mg (0.197 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32i** at 55 °C (sealed tube) for 3 days. The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (460 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 72 mg, 68%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.52 – 7.38 (m, 6H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 245 Hz), 141.2, 135.8, 133.7, 133.5 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 27 Hz), 133.4 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4 Hz), 129.8, 128.6, 128.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8 Hz), 127.8, 127.3, 127.2, 123.2, 123.1, 114.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23 Hz), 78.4, 71.8, 65.6, 50.7, 47.9, 42.1, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>SiF [M+H]<sup>+</sup>: 540.2729; found 540.2752; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3070, 2956, 2929, 2857, 1491, 1472, 1447, 1427, 1230, 1105, 1064, 1036, 1010, 823, 801, 756, 700, 667, 647, 614, 504

Synthesis of (±)-2-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-phenylmorpholine (**2.36j**)



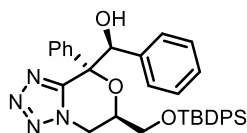
The compound was synthesized following general procedure **4** using 117 mg (0.184 mmol) of oxabicyclic tetrazole **2.32j** at 55 °C (sealed tube) for 3 days. The mixture was quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The crude white residue (287 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 1/1 then DCM/MeOH : 98/2).

**Yield and physical aspect:** 68 mg, 62%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* = 1/5).

**<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (td, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 6H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 4H), 3.73 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.31 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.78 (dd, *J* = 12.7, 1.9 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.5, 10.7 Hz, 1H), 1.41 (br s, 1H), 1.10 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3, 142.0, 141.5, 135.7, 135.7, 133.7, 133.7, 132.2, 129.9, 129.8, 129.7, 128.5, 127.9, 127.8, 127.3, 126.8, 126.5, 126.2, 78.7, 71.5, 65.7, 51.3, 48.0, 45.2, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 598.3136; found 598.3140; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3056, 3023, 2929, 2857, 1479, 1446, 1427, 1111, 1071, 1009, 909, 823, 800, 745, 699, 650, 614, 578, 551, 504

Synthesis of (±)-(6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)(phenyl)methanol (**2.38a-b**)



In a flame-dried 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.30ac** (100 mg, 0.212 mmol) was combined with THF (2 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to –78 °C and LiHMDS 1M in THF (0.28 mL, 0.28 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. The now orange solution was stirred for 5 min and benzaldehyde (32 μL, 0.318 mmol, 1.5 eq.) was added. After 30 min, the cooling bath was removed and the mixture was stirred at r.t for 1h. The now yellow solution was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> solution and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated In vacuo. The crude light brown oil (173 mg) was purified by flash column chromatography (3x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect (*syn-trans*):** 88 mg, 72%; white solid

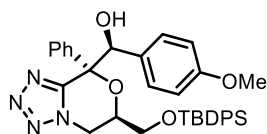
Other diastereoisomer (*anti-trans*): 25 mg, 20%; colorless gum

**Overall yield:** 113 mg, 92%

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 5H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 7.01 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.0, 5.3 Hz, 1H),

3.90 – 3.85 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 7.1, 4.3$  Hz, 1H), 1.08 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 137.3, 136.1, 135.7, 132.6, 132.5, 130.3, 130.3, 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 128.1, 127.6, 126.9, 83.6, 80.5, 70.1, 63.8, 47.3, 26.8, 19.3; **FTIR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070, 2929, 2855, 1454, 1427, 1349, 1305, 1166, 1105, 1092, 1030, 998, 965, 918, 815, 740, 699, 674, 647, 613, 596, 567, 550, 503; **HRMS** (ESI): Calcd. for  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 577.2629; found 577.2645;  $^1\text{H NMR}$  *anti-trans* (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 – 7.69 (m, 4H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 5.16 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 12.5, 3.1$  Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.90 (dd,  $J = 11.1, 4.5$  Hz, 1H), 3.45 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.10 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  *anti-trans* (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1, 136.4, 135.7, 134.6, 132.6, 132.6, 130.3, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 127.5, 127.4, 82.8, 79.9, 70.1, 63.8, 47.3, 26.9, 19.3; **FTIR** (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3070, 2929, 2885, 2857, 1494, 1471, 1446, 1428, 1391, 1190, 1156, 1130, 1112, 1088, 1055, 1029, 999, 939, 824, 812, 775, 740, 699, 613, 592, 503, 487, 462

Synthesis of ( $\pm$ )-(6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (**2.39a**)

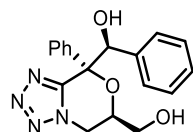


In a flame-dried 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.30ac** (205 mg, 0.436 mmol) was combined with THF (4 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to  $-78$  °C and LiHMDS 1M in THF (0.57 mL, 0.57 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise. The now red solution was stirred for 5 min and *p*-anisaldehyde (80  $\mu\text{L}$ , 0.654 mmol, 1.5 eq.) was added. After 30 min, the cooling bath was removed and the mixture was stirred at r.t for 2h. The now yellow solution was quenched with saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution and the aq. phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (x3). The combined org. layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow solid (304 mg) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 12 min).

**Yield and physical aspect:** 133 mg, 50%; white solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.65 (m, 4H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.67 – 6.62 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 3.98 (dd, *J* = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.4, 152.8, 136.3, 135.7, 132.6, 132.6, 130.3, 129.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.1, 126.9, 113.0, 83.7, 80.1, 70.0, 63.9, 55.3, 47.4, 26.9, 19.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 607.2735; found 607.2754; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2929, 2855, 1455, 1427, 1351, 1166, 1106, 1030, 998, 965, 822, 758, 737, 700, 675, 609, 568, 552, 505, 485; **m.p.** = 204.7 °C

Synthesis of (±)-6-(hydroxymethyl)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)(phenyl)methanol (**2.40**)

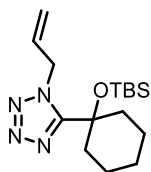


In a 10 mL round-bottom flask, oxabicyclic tetrazole **2.38a** (100 mg, 0.173 mmol) was combined with THF (2 mL) and AcOH (20 μL, 0.260 mmol, 1.5 eq.) to give a colorless solution. TBAF (1M in THF; 0.26 mL, 0.260 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t for 24h. The mixture was diluted with EtOAc and a saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> solution. The aq. phase was extracted with EtOAc (x3) and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow residue (130 mg) was purified by flash column chromatography (3x2.5 cm; gradient from 0 to 80% EtOAc in hexanes over 8 min).

**Yield and physical aspect:** 57 mg, 97%; white crystalline

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeOD) δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, MeOD) δ 154.9, 139.5, 137.6, 129.8, 129.7, 129.5, 129.3, 129.3, 128.8, 128.2, 127.9, 84.9, 82.0, 71.6, 62.8, 48.0; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 339.1452; found 339.1457; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3614, 3313, 2919, 2850, 1491, 1441, 1198, 1151, 1074, 1058, 1008, 943, 884, 831, 773, 752, 718, 698, 660, 614, 538, 513, 468; **m.p.** = 152.8 °C

Synthesis of (±)-1-allyl-5-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohexyl)-1H-tetrazole (**2.42**)

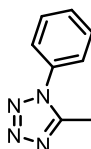


The alcohol was synthesized using Satoh's procedure with 200 mg (1.82 mmol) of allyltetrazole **3.4a**. After purification of the crude yellow oil (408 mg; 3x2.5 cm; gradient from 0 to 40% EtOAc in hexanes over 8 min), 336 mg of the tertiary alcohol were recovered (89% yield). 100 mg (0.480 mmol) were poured in a flame-dried 10 mL round-bottom under Ar. 2,6-lutidine (103 mg, 0.11 mL, 0.960 mmol, 2 eq.) and DCM (4 mL) were added. The mixture was cooled down to 0 °C and TBSOTf (190 mg, 0.17 mL, 0.720 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and at r.t for 2h. The mixture was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and the org. layer was washed with aq. 2M HCl soln., sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and brine. The org. layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude light brown oil (156 mg) was purified by flash column chromatography (3x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 38 mg, 24%; colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.01 (dtd, *J* = 15.8, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.32 (d app, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.16 – 5.12 (m, 2H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), -0.16 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.98, 131.06, 119.21, 72.27, 50.81, 38.32, 26.02, 25.21, 22.54, 18.43, -2.95; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 323.2262; found 323.2277

Synthesis of 5-methyl-1-phenyl-1H-tetrazole (**S1**)



In a 100 mL round-bottom flask, acetophenone (375 mg, 3.12 mmol), TiCl<sub>4</sub> (0.68 mL, 6.24 mmol, 2 eq.) and NaN<sub>3</sub> (1.6 g, 25 mmol, 8 eq.) were combined with MeCN (30 mL) to give an orange suspension. The mixture was stirred under reflux overnight. The suspension was cooled to r.t and quenched with aq. 2M HCl solution (30 mL). MeCN was evaporated in vacuo and the aq. phase

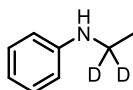


was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (x4). The combined org. layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated in vacuo. The off-white crystalline (246 mg) was purified by flash column chromatography (6x2.5 cm; gradient from 0 to 50% EtOAc in hexanes over 12 min). Data match those previously reported in the literature.<sup>3</sup>

**Yield and physical aspect:** 427 mg, 85%; white solid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

Synthesis of N-(ethyl-1,1- $d_2$ )aniline (**S2**)

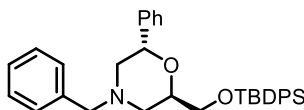


In a 50 mL round-bottom flask under Ar, tetrazole **1** (200 mg, 1.25 mmol) and  $\text{LiAlD}_4$  (105 mg, 2.50 mmol, 2 eq.) were combined with  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) to give a grey suspension. The mixture was stirred under reflux for 6h and was allowed to cool to r.t. Few drops of water were added and the formed precipitate was filtered off on a cotton pad. The filtrate was evaporated in vacuo to give a light brown oil which was characterized without any further purification.<sup>4</sup>

**Yield and physical aspect:** 127 mg, 82%; light brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.72 (td,  $J = 7.3, 0.7$  Hz, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 2H), 3.53 (br s, 1H), 1.26 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.6, 129.4, 117.3, 112.9, 14.8;  $\text{CD}_2$  was not observed. **HRMS (ESI):** Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{D}_2\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 124.1090 ; found 124.1094; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3400, 3049, 2966, 2930, 2096, 1601, 1503, 1423, 1316, 1261, 1176, 869, 747, 691, 507

Synthesis of ( $\pm$ )-4-benzyl-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-phenylmorpholine (**S3**)



In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **2.30ac** (50 mg, 0.106 mmol) was combined with  $\text{Et}_2\text{O}$  to give a colorless solution.  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1M in THF, 0.32 mL, 0.320 mmol, 3 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t overnight. Benzyl bromide

<sup>3</sup> Suzuki, H.; Hwang, Y. S.; Nakaya, C.; Matano, Y. *Synthesis*, **1993**, 1218-1220

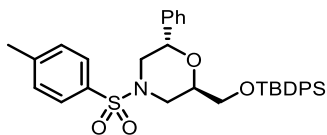
<sup>4</sup> Deuterated variation of the original protocole found in LaForge, R. A.; Cosgrove, C. E.; D'Adamo, A. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 988-992

(25  $\mu$ L, 0.212 mmol, 2 eq.) was added dropwise and after 10 min of stirring, the mixture was evaporated in vacuo. The crude white semi-solid (90 mg) was purified by flash column chromatography (7x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 95/5).

**Yield and physical aspect:** 38 mg, 70%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.49 – 7.27 (m, 16H), 4.76 (dd,  $J$  = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J$  = 9.2, 7.9 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J$  = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.85 (dd,  $J$  = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J$  = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J$  = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J$  = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140.7, 138.1, 135.8, 135.7, 133.8, 133.8, 129.8, 129.7, 129.2, 128.4, 128.3, 127.8, 127.8, 127.6, 127.3, 126.8, 73.2, 73.1, 63.4, 63.1, 58.6, 53.6, 26.9, 19.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 522.2823; found 522.2839; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3069, 2929, 2855, 1454, 1427, 1349, 1305, 1166, 1092, 1030, 965, 918, 815, 740, 699, 674, 648, 613, 596, 568, 550, 503

Synthesis of ( $\pm$ )-2-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-phenyl-4-tosylmorpholine (**S4**)



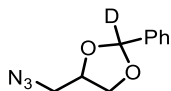
In a 10 mL round-bottom flask under Ar, *trans*-morpholine **2.31a** (66 mg, 0.153 mmol), TsCl (38 mg, 0.199 mmol, 1.3 eq.) and Et<sub>3</sub>N (35  $\mu$ L, 0.230 mmol, 1.5 eq.) were combined with DCM to give a colorless solution. The mixture was stirred at r.t overnight and was quenched with water. The aq. phase was extracted with DCM and the combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude colorless gum (97 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 9/1).

**Yield and physical aspect:** 35 mg, 39%; colorless gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.29 (m, 9H), 4.80 (dd,  $J$  = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.06 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.0, 138.6, 135.8, 135.7, 133.4, 133.2, 132.2, 129.9, 129.9, 129.9, 128.6, 128.1, 128.1, 127.9, 127.9, 126.8, 71.9, 71.6, 62.5, 49.9, 46.2, 26.9, 21.7, 19.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 586.2442;

found 586.2423; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3079, 2929, 2855, 1454, 1427, 1349, 1166, 1091, 1030, 965, 815, 740, 699, 674, 647, 613, 596, 567, 550, 503; **m.p.** = 46.2 °C

Synthesis of 4-(azidomethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane-2-*d* (**S5**)



The compound was synthesized following the general procedure **1** using 285 mg (2.66 mmol) of benzaldehyde- $\alpha$ -*d*<sub>1</sub>. 519 mg of a crude light-yellow oil were recovered and purified by flash column chromatography (3x2.5 cm; gradient from 0 to 10% Et<sub>2</sub>O in hexanes over 8 min).

**Yield and physical aspect:** 452 mg, 82%; colorless oil

Racemic mixture of diastereoisomers *cis/trans* : 1/1 (NMR).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 – 7.45 (m, 2H, *cis+trans*), 7.43 – 7.36 (m, 3H, *cis+trans*), 4.47 – 4.37 (m, 1H, *cis+trans*), 4.24 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 0.5H), 4.12 (dd, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 0.5H), 3.98 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 0.5H), 3.86 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 0.5H), 3.54 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 0.5H), 3.48 – 3.46 (m, 1H, *cis+trans*), 3.45 – 3.40 (m, 0.5H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.6, 136.8, 129.7, 129.5, 128.6, 128.6, 126.7, 126.5, 75.2, 75.0, 68.0, 67.8, 53.2, 52.5; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>DNO<sub>2</sub> [M-N<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 179.0931; found 179.0926; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3062, 3034, 2920, 2885, 2096, 1451, 1278, 1233, 1101, 1071, 1033, 1007, 912, 756, 698, 629, 556

## Annexe 2: Procédures expérimentales du chapitre 3

### 2.1 General procedures

#### 1. Formation of tetrazoles

In a round-bottom flask equipped with a condenser, the primary amine (1 eq.), triethylorthoformate (1.6 eq.) and NaN<sub>3</sub> (1.5 eq.) were combined with AcOH (c  $\approx$  1.1 M) in this order. The mixture was stirred at 80 °C usually overnight (for some substrates, complete conversion was achieved within 6h). The solution was allowed to cool to r.t and the volatiles were removed in vacuo. The residue was dissolved in water/EtOAc and the aq. phase was extracted

with EtOAc (x3). The combined org. layers were successively washed with aq. 1M HCl soln., aq. 6M NaOH soln. and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude was used in the next step without any further purification unless otherwise stated.

## 2. Formation of disubstituted cyanamides

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the tetrazole (1 eq.) was dissolved in THF (c ≈ 0.2 M). The solution was cooled down to 0 °C and *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 1.05 eq.) was added dropwise. After 30 min, the electrophile (1.05 eq.) was added, the ice bath was removed and the mixture was stirred at r.t for 30 min. The solution was quenched with water and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude was purified by flash column chromatography.

## 3. Formation of monosubstituted cyanamides

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the tetrazole (1 eq.) was dissolved in Et<sub>2</sub>O (c ≈ 0.2 M). The solution was cooled down to 0 °C and *t*-BuOK (1M in THF, 1.05 eq.) was added dropwise. After 30 min, water was added and the aq. phase was acidified to pH ≈ 6 with aq. 1M HCl soln. The aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3) and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo to yield the monosubstituted cyanamide with no further purification.

## 4. Formation of cyanamide salts

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the tetrazole (1 eq.) was dissolved in Et<sub>2</sub>O (preferentially) or THF (c ≈ 0.3 M). The solution was cooled down to 0 °C and *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 1.1 eq.) or *t*-BuOK (1M in THF, 1.1 eq.) was added dropwise under vigorous stirring. After 30 min, the ice bath was removed and the obtained suspension was stirred for another half hour at r.t. The suspension was filtered off on a sintered glass, directly pouring the filtrate in MeOH to destroy the excess of base. The cake was washed and triturated with cold Et<sub>2</sub>O twice and dried with vacuum suction. The solid was then transferred to a round-bottom flask and the residual solvent was removed by rotary evaporation to yield a fine white/off-white powder.

## 5. Formation of free amidines

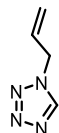
In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the cyanamide (1 eq.) was dissolved in THF ( $c \approx 0.1$ - $0.3$  M) and the mixture was cooled down to  $-78$  °C. The organolithium reagent (1.2 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at  $-78$  °C until complete consumption of the starting cyanamide (usually within 40 min, up to 1h30). If the organolithium reagent was not commercially available, it was prepared accordingly and the cyanamide was added as a THF solution. A solution of HCl (4N in 1,4-dioxane, 1.4 eq.) was added, the cooling bath was removed and the reaction was stirred for about 30 min. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was dissolved in a minimal amount of DCM. The org. layer was extracted with aq. 1M HCl solution (x3). The aq. phase was basified to pH = 14 with solid NaOH pellets and was extracted with DCM (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo to yield the desired amidine without any further purification.

## 6. Formation of alkylated amidines

In a flame-dried round-bottom flask under Ar, the cyanamide (1 eq.) was dissolved in THF ( $c \approx 0.1$ - $0.3$  M) and the mixture was cooled down to  $-78$  °C. The organolithium reagent (1.2 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at  $-78$  °C until complete consumption of the starting cyanamide (usually within 40 min, up to 1h30). If the organolithium reagent was not commercially available, it was prepared accordingly (see references) and the cyanamide was added as a THF solution. The electrophile (1.4 or 1.5 eq.) was added and the mixture was allowed to come to r.t. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by flash column chromatography.

## 2.2 Characterization data

Synthesis of 1-allyltetrazole (**3.4a**)

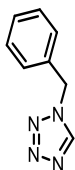


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 2.0 g (35.03 mmol) of allylamine. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>5</sup>

**Yield and physical aspect:** 3.16 g, 82%; light-yellow liquid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 6.03 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.45 (dtd, *J* = 10.2, 1.2, 0.6 Hz, 1H), 5.36 (dtd, *J* = 17.0, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 6.2, 2.0, 0.8 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.4, 129.7, 121.8, 50.7; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>: 111.0665; found 111.0657

Synthesis of 1-benzyltetrazole (**3.4b**)

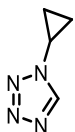


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 3.0 g (28.00 mmol) of benzylamine. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>6</sup>

**Yield and physical aspect:** 3.18 g, 71%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 5.59 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.5, 132.9, 129.5, 129.5, 128.4, 52.3; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>: 161.0822; found 161.0828

Synthesis of 1-cyclopropyltetrazole (**3.4c**)



The compound was synthesized following the general procedure **1** using 2.0 g (35.03 mmol) of cyclopropylamine.

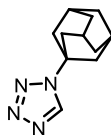
**Yield and physical aspect:** 2.98 g, 77%; light brown oil

<sup>5</sup> Gaponik, P. N.; Karavai, V. P.; Grigor'ev, Y. V. *Chem. Het. Compds.* **1985**, *21*, 1255–1258

<sup>6</sup> Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V.G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9214–9222

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3, 29.4, 7.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>: 111.0665; found 111.0654

#### Synthesis of 1-(1-adamantyl)tetrazole (**3.4d**)

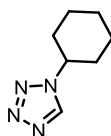


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 2.0 g (13.22 mmol) of 1-adamantylamine. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>7</sup>

**Yield and physical aspect:** 2.39 g, 89%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 6H), 1.86 – 1.75 (m, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.4, 59.9, 42.9, 35.7, 29.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>: 205.1448; found 205.1441

#### Synthesis of 1-cyclohexyltetrazole (**3.4e**)



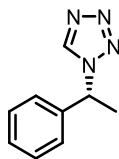
The compound was synthesized following the general procedure **1** using 3.0 g (30.25 mmol) of cyclohexylamine.

**Yield and physical aspect:** 3.19 g, 69%; light-yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 4.49 (tt, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.80 (ddd, *J* = 24.4, 12.4, 3.5 Hz, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.7, 58.9, 33.2, 25.0, 24.9; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>: 153.1135; found 153.1142

#### Synthesis of (*R*)-1-(1-phenylethyl)tetrazole (**3.4f**)

<sup>7</sup> Sasaki, T.; Eguchi, S.; Katada, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1239-1242

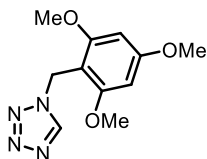


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 3.0 g (24.76 mmol) of (*R*)-phenylethylamine.

**Yield and physical aspect:** 2.16 g, 50%; yellow crystalline

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 5.83 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.7, 138.3, 129.5, 129.4, 126.8, 59.5, 21.5; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>: 197.0798; found 197.0798; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3116, 2983, 2935, 1667, 1495, 1467, 1455, 1422, 1382, 1256, 1208, 1161, 1110, 1094, 1068, 1050, 1026, 987, 965, 893; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.2 ° (c 1.2, MeOH); **m. p.** = 55 °C

Synthesis of 1-(2,4,6-trimethoxybenzyl)tetrazole (**3.4g**)



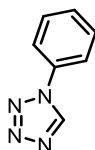
The compound was synthesized following the general procedure **1** using 2.0 g (8.56 mmol) of (2,4,6-trimethoxyphenyl)methanamine hydrochloride. The first aq. phase was slightly basified to remove most of the emulsion and the workup was carried out as usual.

**Yield and physical aspect:** 1.74 g, 81%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 159.7, 142.6, 102.1, 90.7, 56.0, 55.6, 41.0; **HRMS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na: 273.0958; found 273.0951; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3133, 2964, 2941, 2839, 1608, 1591, 1502, 1472, 1458, 1141, 1430, 1415, 1324, 1227, 1205, 1189, 1179, 1151, 1115, 1101, 1053, 1036, 944, 822

Synthesis of 1-phenyltetrazole (**3.4h**)



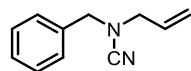


The compound was synthesized following the general procedure **1** using 2.0 g (21.48 mmol) of aniline. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>8</sup>

**Yield and physical aspect:** 2.82 g, 90%; light brown powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.7, 133.9, 130.3, 130.2, 121.3; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>: 147.0665; found 147.0662

Synthesis of *N*-allyl-*N*-benzylcyanamide (**3.5a**)

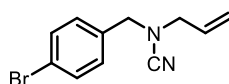


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and benzyl bromide as the electrophile. The crude brown liquid (240 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>9</sup>

**Yield and physical aspect:** 99 mg, 63%; light orange oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.30 (m, 5H), 5.84 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.56 (dt, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.6, 130.9, 129.0, 128.7, 128.6, 120.9, 118.0, 54.8, 53.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: 173.1073; found 173.1079

Synthesis of *N*-allyl-*N*-(4-bromobenzyl)cyanamide (**3.5b**)



<sup>8</sup> Vega-Hernandez, K.; Senatore, R.; Miele, M.; Urban, E.; Holzer, W.; Pace, V. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1970-1978

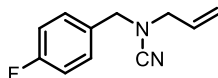
<sup>9</sup> Bakunov, S. A.; Rukavishnikov, A. V.; Tkachev, A. V. *Synthesis*, **2000**, *8*, 1148-1159

The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and 4-bromobenzyl bromide as the electrophile. The crude light brown oil (230 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 182 mg, 80%; orange liquid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* = 10.2, 8.0, 6.4, 1H), 5.38 – 5.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.6, 132.2, 130.7, 130.3, 122.8, 121.2, 117.7, 54.1, 53.3; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Br: 251.0178; found 251.0179; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3084, 1920, 2868, 2208, 1592, 1488, 1442, 1420, 1407, 1379, 1133, 1102, 1070, 1011, 990, 933, 843

Synthesis of *N*-allyl-*N*-(4-fluorobenzyl)cyanamide (**3.5c**)

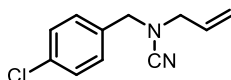


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 149 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and 4-fluorobenzyl bromide as the electrophile. The crude brown liquid (240 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 149 mg, 86%; brown liquid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 5.83 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.56 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.1, 161.7, 130.8, 130.6, 130.5, 130.4, 130.4, 121.0, 117.8, 116.1, 115.9, 54.0, 53.2; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>F: 191.0979; found 191.0983; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3074, 2929, 2208, 1644, 1603, 1509, 1443, 1420, 1380, 1297, 1221, 1158, 1133, 1096, 1015, 991, 933, 840

Synthesis of *N*-allyl-*N*-(4-chlorobenzyl)cyanamide (**3.5d**)

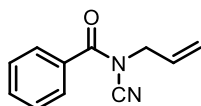


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and 4-chlorobenzyl bromide as the electrophile. The crude dark brown liquid (207 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 180 mg, 96%; light-yellow liquid

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.85 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.40 – 5.29 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.58 (dt, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.7, 133.1, 130.7, 130.0, 129.3, 121.1, 117.7, 54.0, 53.3; **HRMS (ESI) m/z**: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Cl: 207.0684; found 207.0689; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 3087, 2918, 1871, 2208, 1597, 1492, 1442, 1410, 1379, 1173, 1133, 1088, 1015, 991, 933, 845, 823

Synthesis of *N*-allyl-*N*-cyanobenzamide (**3.5e**)

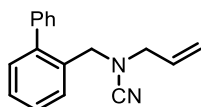


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and benzoylchloride as the electrophile. The crude black oil (167 mg) was purified by flash column chromatography (6x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>10</sup>

**Yield and physical aspect:** 164 mg, 97%; light brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.96 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 5.52 – 5.40 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 133.3, 130.9, 129.5, 128.8, 128.7, 121.8, 110.9, 50.1; **HRMS (ESI) m/z**: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: 204.1131; found 204.1132

Synthesis of *N*-([1,1'-biphenyl]-2-ylmethyl)-*N*-allylcyanamide (**3.5f**)



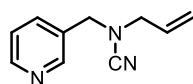
The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a** and 2-phenylbenzyl bromide as the electrophile. The crude brown residue (276 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 217 mg, 96%; light brown oil

<sup>10</sup> Zheng, J.; Deng, Z.; Zhang, Y.; Cui, S. *Adv. Syn. Cata.* **2016**, 358, 746-751

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 5H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 5.65 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (dt, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.8, 140.4, 132.0, 130.8, 130.6, 129.7, 129.2, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 120.7, 117.7, 53.7, 52.2; **HRMS (ESI) m/z**: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: 249.1386; found 249.1381; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 3060, 3023, 2917, 2208, 1479, 1437, 1421, 1380, 1194, 1177, 1136, 1094, 1073, 1009, 990, 933

Synthesis of *N*-allyl-*N*-(pyridin-3-ylmethyl)cyanamide (**3.5g**)

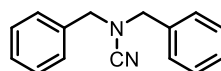


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a**. 3-(bromomethyl)pyridine hydrobromide was first treated with NaH (60% in oil, 40 mg, 1.00 mmol, 1.1 eq.) in THF (1 mL) in a separate flask before addition to the reaction mixture. The crude brown liquid (223 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 1/1).

**Yield and physical aspect**: 105 mg, 67%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 16.7, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.26 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2, 149.9, 136.3, 130.5, 130.3, 123.9, 121.4, 117.4, 53.5, 52.1; **HRMS (ESI) m/z**: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>: 174.1026; found 174.1033; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 3411, 3036, 2926, 2873, 2207, 1644, 1595, 1578, 1480, 1426, 1381, 1174, 1125, 1100, 1028, 991, 936, 835, 817

Synthesis of *N,N*-dibenzylcyanamide (**3.5h**)



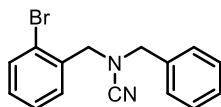
The compound was synthesized following the general procedure **2** using 116 mg (0.724 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and benzyl bromide as the electrophile. The crude orange oil (179 mg) was

purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>11</sup>

**Yield and physical aspect:** 117 mg, 73%; yellow oil that solidified over time

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.34 (m, 6H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 4.12 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.5, 129.1, 128.8, 128.8, 118.5, 54.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>: 223.1230; found 223.1240

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2-bromobenzyl)cyanamide (**3.5i**)

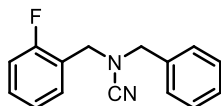


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 400 mg (2.50 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and 2-bromobenzyl bromide as the electrophile. The crude brown oil (763 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 659 mg, 88%; light brown liquid

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.5, 133.9, 133.5, 130.9, 130.4, 129.1, 128.8, 128.7, 127.9, 124.5, 117.9, 55.3, 54.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Br: 301.0335; found 301.0330; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3063, 3031, 2924, 2853, 2208, 1495, 1469, 1454, 1440, 1383, 1359, 1206, 1158, 1127, 1104, 1076, 1027, 965

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2-fluorobenzyl)cyanamide (**3.5j**)



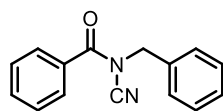
The compound was synthesized following the general procedure **2** using 110 mg (0.687 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and 2-fluorobenzyl bromide as the electrophile. The crude light brown oil (166 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 123 mg, 75%; light brown solid

<sup>11</sup> Ayres, J.; Ling, K. B.; Morrill, L. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5528-5531

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.32 (m, 7H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.18 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.3 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 248 Hz), 134.5, 131.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.6 Hz), 130.9, 130.8, 129.1, 128.8, 128.7, 124.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz), 121.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 15 Hz), 118.0, 116.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 22 Hz), 55.1, 48.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz); **HRMS (ESI) m/z**: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>FNa: 263.0955; found 263.0933; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 3086, 3061, 3030, 2961, 2930, 2879, 2204, 1615, 1586, 1491, 1471, 1454, 1408, 1377, 1243, 1230, 1208, 1181, 1121, 1104, 1076, 1029, 959, 870, 853

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyanobenzamide (**3.5k**)

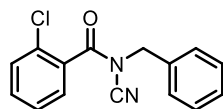


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.624 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and benzoylchloride as the electrophile. The crude brown oil (160 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>12</sup>

**Yield and physical aspect:** 142 mg, 97%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 7H), 4.90 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 133.9, 133.4, 130.9, 130.7, 129.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 111.1, 51.5; **HRMS (ESI) m/z**: [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 254.1288; found 254.1290

Synthesis of *N*-benzyl-2-chloro-*N*-cyanobenzamide (**3.5l**)



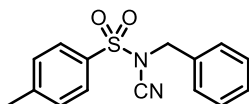
The compound was synthesized following the general procedure **2** using 200 mg (1.25 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and 2-chlorobenzoylchloride as the electrophile. The crude brown oil (353 mg) was purified by flash column chromatography (5x3 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 8/2).

<sup>12</sup> Maestri, G.; Larraufie, M-H.; Ollivier, C.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5538-5541

**Yield and physical aspect:** 278 mg, 82%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.39 (m, 7H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 4.90 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 133.5, 132.8, 132.0, 131.4, 130.4, 129.3, 129.3, 129.1, 128.7, 127.3, 109.7, 50.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>OCl: 288.0898; found 288.0909; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3065, 3033, 2236, 1713, 1591, 1471, 1455, 1434, 1346, 1289, 1248, 1131, 1078, 1053, 1030, 951

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyano-4-methylbenzenesulfonamide (**3.5m**)

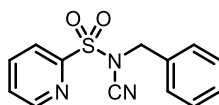


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.624 mmol) of benzyltetrazole **3.4b** and *p*-toluenesulfonylchloride as the electrophile. The crude brown residue (177 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 170 mg, 95%; yellow crystalline

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.47 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.5, 134.0, 132.2, 130.5, 129.5, 129.2, 129.0, 128.0, 108.8, 54.3, 21.9; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 287.0849; found 287.0844; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3062, 2958, 2226, 1592, 1454, 1366, 1306, 1189, 1165, 1123, 1083, 1016, 1000, 900, 815; **m.p.** = 85 °C

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyanopyridine-2-sulfonamide (**3.5n**)



Preparation of 2-pyridine-sulfonyl chloride: In a 100 mL three-necked flask, 2-mercaptopyridine (250 mg, 2.25 mmol, 1 eq.) was dissolved in commercial H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (95-98%, 6 mL) and water (4 mL) to give a yellow solution. The mixture was cooled down to -10 °C and NaOCl (12.5%, 6.25 mL, 11.65 mmol, 8 eq.) was added dropwise while maintaining the temperature below 0 °C. The mixture was then stirred for 1h at 0 °C and water (8 mL) was added. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were degassed with Ar until the solution went

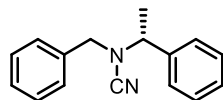
colorless, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The pale yellow oil (320 mg) was used neat in the next reaction the same day.

The compound was synthesized following the general procedure **2** using 200 mg (1.25 mmol) of benzyltetrazole **3.4b**. 233 mg (1.31 mmol, 1.05 eq.) of 2-pyridine-sulfonyl chloride were added neat with the density of the oil considered to be  $d = 1.0$ . The crude brown oil (329 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 310 mg, 91%; yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 – 8.74 (m, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.62 (ddd,  $J = 7.4, 4.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.34 (s *app*, 5H), 4.81 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.2, 150.9, 138.7, 132.3, 129.5, 129.2, 129.1, 128.6, 123.3, 108.2, 55.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 274.0645; found 274.0648; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3061, 3052, 2230, 1579, 1454, 1427, 1377, 1183, 1153, 1114, 1083, 1005, 990, 929, 894

Synthesis of (*R*)-*N*-benzyl-*N*-(1-phenylethyl)cyanamide (**3.5o**)



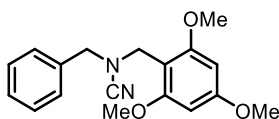
The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.571 mmol) of (*R*)-phenylethyltetrazole **3.4f** and benzyl bromide as the electrophile. The crude brown oil (156 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 112 mg, 83%; light-yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.26 (m, 10H), 4.21 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.03 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.5, 134.8, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 126.8, 117.1, 57.9, 54.3, 21.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: 237.1386; found 237.1390; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3063, 3031, 2977, 2932, 2874, 2204, 1494, 1454, 1377, 1356, 1279, 1208, 1178, 1122, 1079, 1027; **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -90.0 ° (*c* 1.0, MeOH)

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2,4,6-trimethoxybenzyl)cyanamide (**3.5p**)



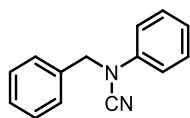


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.400 mmol) of 2,4,6-trimethoxybenzyltetrazole **3.4g** and benzyl bromide as the electrophile. The crude light brown oil (172 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 1/1).

**Yield and physical aspect:** 76 mg, 61%; yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.28 (m, 5H), 6.11 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 160.0, 136.0, 128.6, 128.3, 128.0, 119.0, 103.8, 90.3, 55.6, 55.4, 54.5, 42.7; **HRMS (ESI) m/z:** [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 335.1366; found 335.1369; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3002, 2941, 2839, 2204, 1592, 1454, 1437, 1418, 1227, 1203, 1149, 1124, 1074, 1055, 1036, 948, 814

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-phenylcyanamide (**3.5q**)

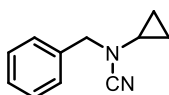


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.684 mmol) of phenyltetrazole **3.4h** and benzyl bromide as the electrophile. The crude light brown oil (135 mg) was purified by flash column chromatography (9x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>13</sup>

**Yield and physical aspect:** 105 mg, 74%; brown solid

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.30 (m, 7H), 7.17 – 7.04 (m, 3H), 4.81 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.9, 134.4, 129.8, 129.2, 128.7, 127.5, 123.8, 116.1, 114.1, 53.9; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>: 209.1073; found 209.1072

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyclopropylcyanamide (**3.5r**)



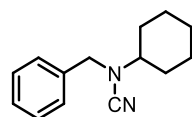
<sup>13</sup> Kuhl, N.; Raval, S.; Cohen, R. D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1268-1272

The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.908 mmol) of cyclopropyltetrazole **3.4c** and benzyl bromide as the electrophile. The crude colorless oil (190 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 97 mg, 62%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 – 7.32 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 2.56 (dtd, *J* = 10.1, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 0.83 – 0.76 (m, 2H), 0.75 – 0.69 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.9, 129.0, 128.7, 128.6, 117.4, 56.0, 32.2, 7.6; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>: 173.1073; found 173.1069

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyclohexylcyanamide (**3.5s**)

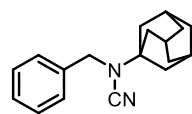


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.657 mmol) of cyclohexyltetrazole **3.4e** and benzyl bromide as the electrophile. The crude light brown oil (168 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 109 mg, 77%; light-yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.31 (m, 5H), 4.22 (s, 2H), 2.70 (tt, *J* = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.45 (qd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7, 129.0, 128.5, 128.3, 117.2, 58.2, 54.3, 31.0, 25.2, 25.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>: 215.1543; found 215.1533; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 2931, 2855, 2200, 1496, 1452, 1361, 1207, 1173, 1102, 1075, 1028, 960, 891, 737, 698, 585

Synthesis of *N*-(adamantan-1-yl)-*N*-benzylcyanamide (**3.5t**)

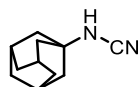


The compound was synthesized following the general procedure **2** using 100 mg (0.490 mmol) of adamantyltetrazole **3.4d** and benzyl bromide as the electrophile. The colorless residue (139 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 20 mg, 15%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.19 (s, 2H), 2.20 – 2.12 (m, 3H), 1.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.73 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.9, 128.8, 128.2, 128.1, 117.0, 56.7, 48.7, 40.9, 36.0, 29.7; **HRMS (ESI) m/z**: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>: 267.1856; found 267.1855; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 2909, 2852, 2193, 1493, 1450, 1360, 1335, 1307, 1212, 1170, 1119, 1099, 1029, 949, 938

Synthesis of *N*-(adamantan-1-yl)cyanamide (**3.5u**)

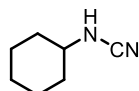


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 200 mg (0.979 mmol) of adamantyltetrazole **3.4d**.

**Yield and physical aspect**: 155 mg, 90%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.82 – 1.76 (m, 6H), 1.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.66 – 1.58 (m, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 114.4, 53.1, 42.5, 36.8, 29.5; **HRMS (ESI) m/z**: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Na: 199.1206; found 199.1205; **FTIR (cm<sup>-1</sup>)**: 3158, 2900, 2850, 2203, 1453, 1358, 1344, 1306, 1169, 1101, 1079

Synthesis of *N*-cyclohexylcyanamide (**3.5v**)



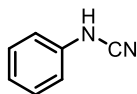
The compound was synthesized following the general procedure **3** using 93 mg (0.612 mmol) of cyclohexyltetrazole **3.4e**. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>14</sup>

**Yield and physical aspect**: 54 mg, 71%; light-yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (s, 1H), 3.10 (dt, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 2H), 1.77 (dd, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.41 – 1.12 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 115.3, 54.7, 32.8, 25.2, 24.3; **HRMS (ESI) m/z**: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>: 125.1073; found 125.1073

<sup>14</sup> Sahoo, S.K.; Jamir, L.; Guin, S.; Patel, B. K. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2538-2548

### Synthesis of *N*-phenylcyanamide (**3.5w**)

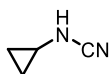


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 100 mg (0.684 mmol) of phenyltetrazole **3.4h**. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>14</sup>

**Yield and physical aspect:** 59 mg, 74%; light-yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.76 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.3, 129.9, 123.8, 115.5, 111.6; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>: 119.0604; found 119.0603

### Synthesis of *N*-cyclopropylcyanamide (**3.5x**)

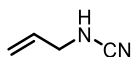


The compound was synthesized following the general procedure **3** using 100 mg (0.805 mmol) of cyclopropyltetrazole **3.4c**. Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>15</sup>

**Yield and physical aspect:** 56 mg, 73%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.83 (br s, 1H), 2.76 – 2.52 (m, 1H), 0.76 – 0.59 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.1, 27.0, 7.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>: 83.0604; found 83.0606

### Synthesis of *N*-allylcyanamide (**3.5y**)



The compound was synthesized following the general procedure **3** using 100 mg (0.908 mmol) of allyltetrazole **3.4a**.

**Note:** allylcyanamide is heat sensitive and relatively unstable. Several attempts to isolate the product were made. The purification of the crude product was required to have the compound in

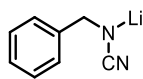
<sup>15</sup> Ghosh, H.; Yella, R.; Ali, A. R.; Sahoo, S.; Patel, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2407-2410

good purity (10x1 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 99/1). The data available in the literature are either contradictory or incomplete, hence the full description of the compound below.

**Yield and physical aspect:** 51 mg, 68%; colorless liquid

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.85 (ddt, *J* = 16.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132.6, 118.7, 116.4, 48.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>: 83.0604; found 83.0607; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3201, 2924, 2215, 1444, 1420, 1337, 1170, 988, 923

Synthesis of Lithium *N*-benzylcyanamide (**3.8a**)

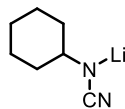


The compound was synthesized following the general procedure **4** using 994 mg (6.21 mmol) of benzyltetrazole **3.4b**.

**Yield and physical aspect:** 705 mg, 82%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR:** the salt proved unstable in DMSO and decomposition or self-condensation was observed over the acquisition of the <sup>13</sup>C NMR spectrum. **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3431, 3330, 1651, 1596, 1567, 1493, 1416, 1151, 1116, 1075, 863; **m.p.** = 175 °C (*dec.*)

Synthesis of Lithium *N*-cyclohexylcyanamide (**3.8b**)

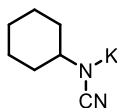


The compound was synthesized following the general procedure **4** using 1.75 g (11.49 mmol) of cyclohexyltetrazole **3.4e**.

**Yield and physical aspect:** 1.40 g, 93%; off-white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 2.68 (s, 1H), 1.84 – 1.40 (m, 5H), 1.30 – 0.94 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR:** the salt proved unstable in DMSO and decomposition or self-condensation was observed over the acquisition of the <sup>13</sup>C NMR spectrum. **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 2926, 2851, 2098, 1611, 1585, 1447, 1367, 1261, 1210; **m.p.** = 256 °C (*dec.*)

### Synthesis of Potassium *N*-cyclohexylcyanamide (**3.8c**)

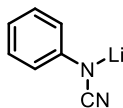


The compound was synthesized following the general procedure **4** using 500 mg (3.29 mmol) of cyclohexyltetrazole **3.4e**.

**Yield and physical aspect:** 431 mg, 81%; off-white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  2.61 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 1.61 (t,  $J = 15.9$  Hz, 4H), 1.45 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 1.12 (dd,  $J = 24.3, 11.9$  Hz, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 1H), 0.94 (dd,  $J = 23.2, 11.4$  Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO)  $\delta$  129.3, 55.3, 35.6, 25.8, 24.9; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3195, 2923, 2849, 2213, 2064, 1732, 1587, 1445, 1358, 1274, 1234, 1021, 935, 699, 594; **m.p.** = 222 °C (*dec.*)

### Synthesis of Lithium *N*-phenylcyanamide (**3.8d**)

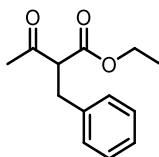


The compound was synthesized following the general procedure **4** using 500 mg (3.42 mmol) of phenyltetrazole **3.4h**.

**Yield and physical aspect:** 420 mg, 99%; white powder

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO)  $\delta$  6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.56 – 6.52 (m, 2H), 6.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, DMSO)  $\delta$  155.6, 128.3, 126.3, 118.1, 113.8; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3119, 2875, 2809, 2399, 2122, 2070, 1700, 1593, 1479, 1433, 1280, 1173, 1119, 1075; **m.p.** = 297 °C (*dec.*)

### Synthesis of ethyl 2-benzyl-3-oxobutanoate (**S6**)



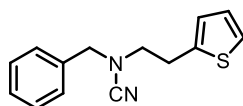
In a 25 mL round-bottom flask under Ar, ethyl acetoacetate (96 mg, 90  $\mu$ L, 0.739 mmol, 1.2 eq.) was added to a suspension of potassium cyanamide salt **3.8c** (100 mg, 0.616 mmol) in Et<sub>2</sub>O (5 mL). After 10 min, benzyl bromide (105 mg, 70  $\mu$ L, 0.616 mmol, 1 eq.) added dropwise. The colorless solution turned turbid and a white gel formed, 3 mL of THF were added and the mixture was

stirred at 45 °C overnight. The white suspension was filtered on a cotton pad. The cake was washed with Et<sub>2</sub>O (x2) and the filtrate was evaporated in vacuo. The crude light-yellow oil (231 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; gradient from 0 to 10% EtOAc in hexanes over 10 min). Data were in accordance with those previously reported in the literature.<sup>16</sup>

**Yield and physical aspect:** 70 mg, 51%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.18 – 3.14 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.7, 169.2, 138.3, 128.9, 128.7, 126.8, 61.6, 61.4, 34.1, 29.8, 14.2

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)cyanamide (**3.10**)



The required tosylate was synthesized following the procedure in *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1809-1813 starting with 0.4 mL (460 mg, 3.59 mmol) of 2-thiopheneethanol. The crude brown residue (1.95 g) was purified by flash column chromatography (10x3 cm; hexanes/EtOAc : 9/1) to yield a colorless liquid (804 mg, 79%).

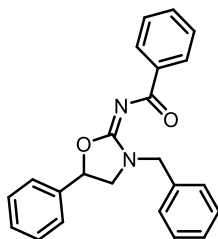
In a 10 mL round-bottom flask, lithium cyanamide salt **3.8a** (50 mg, 0.362 mmol) and the tosylate (102 mg, 0.362 mmol, 1 eq.) were combined with DMSO (3 mL) to give a yellow solution. The mixture was stirred at r.t for 1 day and was quenched with water. The aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3) and the combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (124 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 9/1).

**Yield and physical aspect:** 52 mg, 59%; colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.6, 134.6, 129.1, 128.8, 128.6, 127.2, 126.1, 124.4, 117.6, 56.3, 51.8, 28.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S: 243.0951; found 243.0954; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3030, 2925, 2870, 2206, 1454, 1439, 1170, 1144, 1077, 848

<sup>16</sup> Liu, Y.; Mao, Y.; Hu, Y.; Gui, J.; Wang, L.; Wang, W.; Zhang, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1554-1558

Synthesis of *N*-(3-benzyl-5-phenyloxazolidin-2-ylidene)benzamide (**3.12**)



In a 10 mL round-bottom flask, lithium cyanamide salt **3.8a** (50 mg, 0.362 mmol) and styrene oxide (44 mg, 0.4 mL, 0.362 mmol, 1 eq.) were combined with DMSO (3 mL) to give a yellow solution. The mixture was stirred at r.t for 2 days and water was added. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (225 mg) was dissolved in DCM (3 mL) and Et<sub>3</sub>N (73 mg, 0.1 mL, 0.724 mmol, 2 eq.) and benzoyl chloride (76 mg, 0.06 mL, 0.543 mmol, 1.5 eq.) were added in sequence. The mixture was stirred at r.t for 3h. The now light-yellow solution was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> solution and the aq. phase was extracted with DCM (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (197 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 9/1 then 6/4).

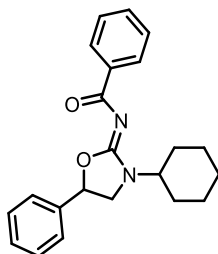
**Yield and physical aspect:** 74 mg, 57%; light-yellow oil

Mixture of two regioisomers (10/1). Only the major product is described below.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 9H), 5.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0, 159.2, 137.8, 137.2, 135.3, 131.7, 129.8, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 128.0, 125.8, 78.8, 51.8, 49.2; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 357.1598; found 357.1603; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3362, 3166, 3064, 3031, 1744, 1654, 1615, 1576, 1494, 1448, 1397, 1333, 1297, 1248, 1206, 1179, 1142, 1118, 1070, 1024, 1000



### Synthesis of *N*-(3-cyclohexyl-5-phenyloxazolidin-2-ylidene)benzamide (**3.13**)



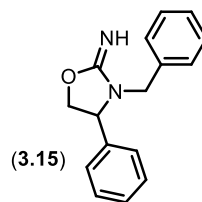
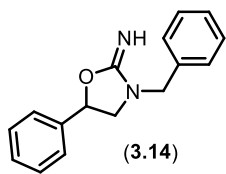
In a 10 mL round-bottom flask, lithium cyanamide salt **3.8b** (50 mg, 0.384 mmol) and styrene oxide (46 mg, 0.044 mL, 0.384 mmol, 1 eq.) were combined with DMSO (3 mL) to give a yellow solution. The mixture was stirred at r.t overnight and water was added. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (78 mg, 0.270 mmol ca.) was dissolved in DCM (3 mL) and Et<sub>3</sub>N (58 mg, 0.08 mL, 0.540 mmol, 2 eq.) and benzoyl chloride (63 mg, 0.05 mL, 0.405 mmol, 1.5 eq.) were added in sequence. The mixture was stirred at r.t for 3h30. The now light-yellow solution was quenched with saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> solution and the aq. phase was extracted with DCM (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (151 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 9/1 then 7/3).

**Yield and physical aspect:** 63 mg, 47%; light-yellow oil

Mixture of two regioisomers (10/1). Only the major product is described below.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 – 8.18 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 5.71 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.41 (m, 4H), 1.12 (ddd, *J* = 12.8, 8.2, 3.6 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.1, 158.2, 138.4, 137.4, 131.6, 129.7, 129.0, 127.9, 125.8, 78.6, 53.7, 48.7, 30.3, 29.9, 25.5, 25.4, 25.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 349.1911; found 349.1922; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3064, 2930, 2854, 1741, 1569, 1479, 1445, 1312, 1246, 1034, 1010, 994, 858

Synthesis of 3-benzyl-5-phenyloxazolidin-2-imine (**3.14**) and 3-benzyl-4-phenyloxazolidin-2-imine (**3.15**)



In a 25 mL round-bottom flask under Ar, lithium cyanamide salt **3.8a** (100 mg, 0.724 mmol) and styrene oxide (87 mg, 80  $\mu$ L, 0.724 mmol, 1 eq.) were combined with THF to give a light-yellow suspension. The mixture was refluxed for 6h30. The mixture was allowed to cool to r.t and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and DCM were added. The org. phase was extracted with aq. 1M HCl soln. (x2). The aq. phase was basified with NaOH pellets and was extracted with DCM (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo.

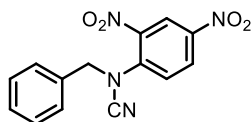
**Yield and physical aspect:** 111 mg; 61%; light-yellow oil; not pure

NMR data could be acquired on a pure sample of **3.14** and are as follow:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7.49 – 7.39 (m, 10H), 6.05 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 2H), 4.19 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J$  = 9.8, 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, MeOD)  $\delta$  162.5, 136.9, 134.3, 131.1, 130.4, 130.1, 130.0, 129.3, 127.7, 84.0, 55.0, 49.9.

NMR of the mixture could not be fully attributed due to signals overlap and low purity of the sample. The ratio of regioisomers was measured using the benzylic proton as reference (5/6 : **(3.14)/(3.15)**)

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2,4-dinitrophenyl)cyanamide (**3.16**)

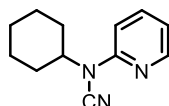


In a sealed tube, lithium cyanamide salt **3.8a** (100 mg, 0.724 mmol) and Sanger reagent (135 mg, 0.09 mL, 0.724 mmol, 1 eq.) were combined with DMSO (3 mL) to give a dark red solution. The mixture was stirred at 100 °C overnight. The now brown solution was quenched with water and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (170 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/EtOAc : 8/2).

**Yield and physical aspect:** 87 mg, 40%; bright yellow oil

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 4.79 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 139.2, 132.1, 129.7, 129.4, 128.7, 128.5, 125.5, 122.3, 111.6, 58.2; **HRMS (ESI) m/z**:  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_4$ : 316.1040; found 316.1045; **FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 3089, 2228, 1601, 1536, 1517, 1486, 1451, 1340, 1226, 1162, 1134, 1073, 922, 831

Synthesis of *N*-cyclohexyl-*N*-(pyridin-2-yl)cyanamide (**3.17**)

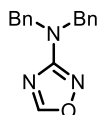


In a flame-dried microwave vial,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (15 mg, 0.016 mmol, 0.025 eq.) and JohnPHOS (14 mg, 0.047 mmol, 0.075 eq.) were combined with *t*-BuOH (1.5 mL) and the mixture was stirred for 5 min. 2-bromopyridine (100 mg, 60  $\mu\text{L}$ , 0.633 mmol) and cyanamide salt **3.8b** (91 mg, 0.696 mmol, 1.1 eq.) were added and the mixture was stirred at 60 °C overnight. The light brown suspension was diluted with DCM, filtered through a short pad of Celite and evaporated in vacuo. The crude brown oil (173 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; DCM).

**Yield and physical aspect:** 10 mg, 8%; yellow oil

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (ddd,  $J = 4.9, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J = 8.4, 7.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.97 (ddd,  $J = 7.3, 4.9, 0.8$  Hz, 1H), 4.45 (tt,  $J = 11.8, 3.9$  Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.61 (dd,  $J = 12.2, 3.4$  Hz, 2H), 1.44 (dt,  $J = 13.1, 3.2$  Hz, 2H), 1.31 – 1.18 (m, 1H)

Synthesis of *N,N*-dibenzyl-1,2,4-oxadiazol-3-amine (**3.18**)



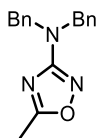
In a sealed tube, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol), hydroxylamine (50 wt% in water, 0.13 mL, 2.25 mmol, 10 eq.) and ethylformate (0.18 mL, 2.25 mmol, 10 eq.) were combined with EtOH (1 mL). One drop of conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  solution was added and the mixture was stirred at 90 °C for 1 day. The mixture was cooled to r.t and water was added. The aq. phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (x3)

and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (57 mg) was purified on silica (8x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 8/2).

**Yield and physical aspect:** 28 mg, 47%; colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 4.61 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 164.1, 137.0, 128.7, 128.1, 127.7, 51.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O: 266.1288; found 266.1291

Synthesis of *N,N*-dibenzyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-amine (**3.20**)

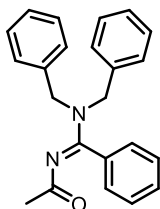


In a sealed tube, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol), hydroxylamine (50 wt% in water, 0.13 mL, 2.25 mmol, 10 eq.) and acetic acid (0.13 mL, 2.25 mmol, 10 eq.) were combined with toluene (3 mL). One drop of conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution was added and the mixture was stirred at 90 °C overnight. The mixture was cooled to r.t and water was added. The aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were washed with aq. 2M NaOH soln., dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow residue (63 mg) was purified on silica (8x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 8/2).

**Yield and physical aspect:** 22 mg, 35%; colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 – 7.22 (m, 10H), 4.54 (s, 4H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.7, 170.8, 137.2, 128.7, 128.1, 127.6, 50.8, 12.9; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O: 280.1444; found 280.1446

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(phenyl)methylene)acetamide (**3.22a**)



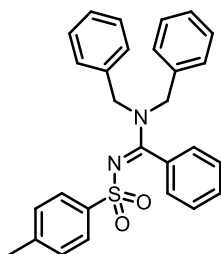
In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol) was combined with THF (3 mL) to give a light brown solution. PhMgCl (1.4M in THF, 0.27 mL, 0.394

mmol, 1.8 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred for 1h at r.t. AcCl (53 mg, 0.05 mL, 0.675 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was stirred overnight. Water was added and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (94 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 69 mg, 90%; yellow gum

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.28 (m, 13H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 4.72 (br s *app*, 2H), 4.27 (br s *app*, 2H), 1.92 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.7, 161.3, 133.9, 129.9, 129.1, 128.9, 128.7, 128.5, 127.7, 127.4, 126.5, 51.8, 49.0, 27.3; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O: 343.1805; found 343.1796; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3061, 3029, 2918, 1660, 1606, 1568, 1494, 1451, 1427, 1354, 1237, 1135, 1076, 984

Synthesis of *N,N*-dibenzyl-*N'*-tosylbenzimidamide (**3.22b**)

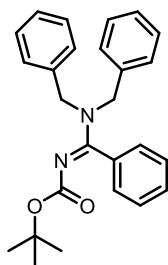


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.22 mL, 0.394 mmol, 1.8 eq.) and *p*-TsCl (128 mg, 0.675 mmol, 3 eq.). The crude orange solid (259 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 23 mg, 23%; yellow gum

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 8H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 141.8, 140.9, 135.9, 135.3, 131.9, 130.1, 129.1, 129.0, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 127.3, 126.6, 52.1, 49.4, 21.6; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 455.1810; found 455.1788; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3030, 2921, 2850, 1601, 1516, 1495, 1470, 1453, 1359, 1282, 1143, 1086, 915, 859, 813

Synthesis of tert-butyl-((dibenzylamino)(phenyl)methylene)carbamate (**3.22c**)

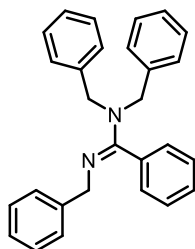


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.22 mL, 0.394 mmol, 1.8 eq.) and Boc<sub>2</sub>O (147 mg, 0.675 mmol, 3 eq.). The crude orange solid (181 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 78 mg, 87%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.27 (m, 13H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.19 (s, 9H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.8, 161.6, 136.9, 136.6, 134.0, 129.6, 128.8, 128.5, 127.6, 127.3, 79.5, 51.3, 48.5, 27.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 401.2226; found 401.2224; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3029, 2975, 2928, 1697, 1607, 1588, 1495, 1451, 1364, 1273, 1240, 1125, 1076, 991

Synthesis of *N,N,N'*-tribenzylbenzimidamide (**3.22d**)

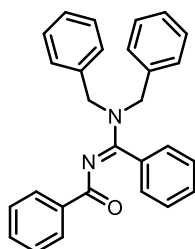


In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol) was combined with THF (3 mL) to give a light-yellow solution. PhMgCl (1.44M in THF, 0.27 mL, 0.394 mmol, 1.8 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t for 1h. Benzyl bromide (115 mg, 80 μL, 0.675 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was stirred overnight. The solution was quenched with water and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (197 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 25 mg, 28%; dark yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.29 (m, 9H), 7.28 – 7.20 (m, 7H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 4.54 – 4.39 (m, 4H), 4.26 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3, 162.5, 143.0, 139.1, 135.8, 134.4, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 127.2, 127.0, 125.9, 54.6, 53.1; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>: 391.2167; found 391.2172

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(phenyl)methylene)benzamide (**3.22e**)

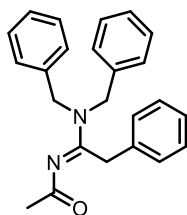


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 100 mg (0.450 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (6 mL), PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.31 mL, 0.540 mmol) and BzCl (95 mg, 80 μL, 0.675 mmol). The crude brown residue (284 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 180 mg, 99%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.48 – 7.27 (m, 16H), 7.18 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.1, 164.6, 137.1, 133.8, 131.7, 129.7, 129.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 51.9, 49.6 ; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O: 405.1961; found 405.1977; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3059, 3028, 1637, 1538, 1494, 1449, 1310, 1278, 1243, 1151, 1073, 1056, 1022, 1000, 930, 893

Synthesis of *N*-(1-(dibenzylamino)-2-phenylethylidene)acetamide (**3.22f**)



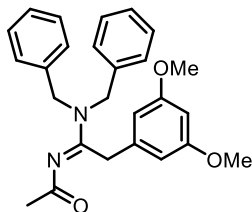
In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol) was combined with THF (3 mL) to give a light-yellow solution. BnMgCl (2M in THF, 0.2 mL, 0.405 mmol,

1.8 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t for 1h30. AcCl (53 mg, 48  $\mu$ L, 0.675 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was stirred overnight. The solution was quenched with water and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude light brown oil (105 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 49 mg, 61%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39 – 7.22 (m, 15H), 4.82 – 4.55 (m, 2H), 4.53 – 4.29 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.16 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.3, 162.0, 135.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 127.7, 127.0, 126.5, 50.3, 35.6, 27.5; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O: 357.1961; found 357.1962

Synthesis of *N*-(1-(dibenzylamino)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethylidene)acetamide (**3.22g**)



In a flame-dried 10 mL round-bottom flask under Ar, cyanamide **3.5h** (50 mg, 0.225 mmol) was combined with THF (3 mL) to give a light-yellow solution. 3,5-dimethoxybenzylmagnesium chloride (0.2M in THF, 2 mL, 0.405 mmol, 1.8 eq.) was added dropwise and the mixture was stirred at r.t for 1h30. AcCl (53 mg, 48  $\mu$ L, 0.675 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was stirred overnight. The solution was quenched with water and the aq. phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (150 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1). 85 mg of a yellow oil were recovered and purified again (4x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

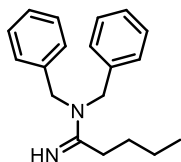
**Yield and physical aspect:** 26 mg, 28%; yellow oil; product not pure

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.26 (m, 10H), 6.55 – 6.52 (m, 1H), 6.41 – 6.38 (m, 1H), 6.33 – 6.31 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.19 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.3, 161.4, 161.3, 137.8, 137.4, 136.5, 129.1, 128.7, 128.4, 127.8, 127.6, 126.5, 106.1,



104.7, 99.4, 55.5, 55.4, 50.9, 50.4, 48.1, 35.7, 27.6; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 417.2159; found 417.2173

#### Synthesis of *N,N*-dibenzylpentanimidamide (**3.26a**)

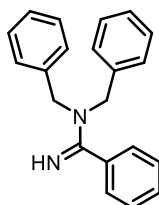


The compound was synthesized following the general procedure **5** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL) and *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.15 mL, 0.405 mmol, 1.8 eq.).

**Yield and physical aspect:** 64 mg, quant.; brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.30 (m, 5H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 4H), 4.58 (s, 4H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 1.64 (dt, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.9, 138.4, 128.8, 127.2, 127.1, 50.2, 34.4, 29.2, 22.5, 14.0; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>: 281.2012; found 281.2015; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3028, 2957, 2930, 2871, 1674, 1605, 1583, 1494, 1452, 1359, 1078

#### Synthesis of *N,N*-dibenzylbenzimidamide (**3.26b**)

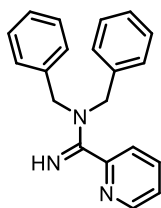


The compound was synthesized following the general procedure **5** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL) and PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.15 mL, 0.270 mmol, 1.2 eq.).

**Yield and physical aspect:** 35 mg, 52%; yellow solid

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 9H), 7.24 – 7.19 (m, 4H), 4.50 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.1, 138.0, 129.3, 128.9, 128.7, 127.7, 127.3, 126.8. NCH<sub>2</sub> signals are missing. **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>: 301.1699; found 301.1695; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3253, 3058, 3026, 2911, 2852, 2227, 1587, 1560, 1493, 1448, 1432, 1360, 1335, 1323, 1196, 1174, 1158, 1132, 1075, 1026, 977, 954

### Synthesis of *N,N*-dibenzylpicolinimidamide (**3.26c**)

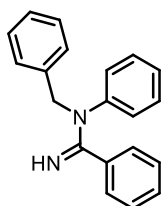


The compound was synthesized following the general procedure **5** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), 2-bromopyridine (64 mg, 0.04 mL, 0.405 mmol, 1.8 eq.) and *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.15 mL, 0.405 mmol, 1.8 eq.).<sup>17</sup>

**Yield and physical aspect:** 79 mg, quant.; brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 – 8.63 (m, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.27 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.9, 156.2, 149.6, 137.8, 137.0, 128.9, 128.7, 127.9, 127.3, 127.1, 123.9, 122.4, 50.4; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>: 302.1652; found 302.1640; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3312, 3060, 3028, 2954, 2929, 2859, 1643, 1578, 1562, 1494, 1451, 1419, 1362, 1332, 1197, 1138, 1075, 1028, 993, 977

### Synthesis of *N*-benzyl-*N*-phenylbenzimidamide (**3.26d**)



The compound was synthesized following the general procedure **5** using 99 mg (0.475 mmol) of cyanamide **3.5q** in THF (3 mL), PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.32 mL, 0.57 mmol, 1.2 eq.).

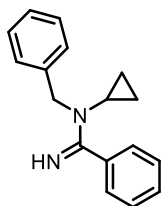
**Yield and physical aspect:** 61 mg, 45%; brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.76 – 6.69 (m, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.5, 148.3, 139.6, 130.4, 129.4, 128.8, 128.6, 128.5, 127.6, 127.4, 117.7, 113.0,

<sup>17</sup> The organolithium species was made following: Kotschy, A.; Farago, J.; Csampai, A.; Smith, D. M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3421-3425

48.5; **HRMS (ESI) m/z:**  $[M+H]^+$  Calcd. for  $C_{20}H_{19}N_2$ : 287.1543; found 287.1538; **FTIR ( $cm^{-1}$ ):** 3414, 3055, 3026, 2849, 1655, 1599, 1504, 1447, 1317, 1275, 1177, 941, 918

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-cyclopropylbenzimidamide (**3.26e**)

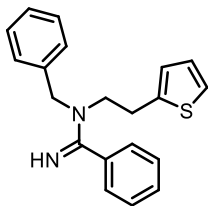


The compound was synthesized following the general procedure **5** using 50 mg (0.290 mmol) of cyanamide **3.5r** in THF (3 mL), PhLi (1.77M in  $Bu_2O$ , 0.2 mL, 0.348 mmol, 1.2 eq.).

**Yield and physical aspect:** 63 mg, 86%; yellow oil

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.47 (ddd,  $J = 10.7, 6.7, 4.0$  Hz, 1H), 0.76 – 0.66 (m, 2H), 0.65 – 0.57 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.1, 138.2, 138.0, 129.5, 128.7, 128.6, 127.8, 127.5, 127.3, 53.8, 30.3, 9.4; **HRMS (ESI) m/z:**  $[M+H]^+$  Calcd. for  $C_{17}H_{19}N_2$ : 251.1543; found 251.1551; **FTIR ( $cm^{-1}$ ):** 3306, 3085, 3060, 3027, 2929, 1587, 1567, 1494, 1445, 1410, 1370, 1329, 1174, 1148, 1074, 1026, 969

Synthesis of *N*-benzyl-*N*-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)benzimidamide (**3.26f**)

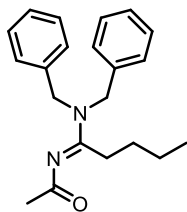


The compound was synthesized following the general procedure **5** using 40 mg (0.165 mmol) of cyanamide **3.10** in THF (3 mL), PhLi (1.77M in  $Bu_2O$ , 0.11 mL, 0.198 mmol, 1.2 eq.).

**Yield and physical aspect:** 9 mg, 17%; yellow oil

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.29 (m, 8H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J = 5.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 5.1, 3.4$  Hz, 1H), 6.77 – 6.73 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.56 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)

Synthesis of *N*-(1-(dibenzylamino)pentylidene)acetamide (**3.26g**)

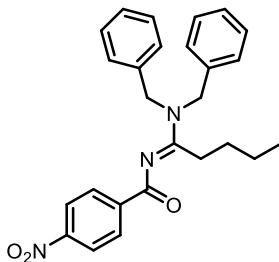


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.1 mL, 0.270 mmol) and AcCl (25 mg, 23  $\mu$ L, 0.315 mmol). The crude brown residue (95 mg) was purified by flash column chromatography (10x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 7/3 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 37 mg, 51%; yellow oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38 – 7.27 (m, 7H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 4.72 – 4.41 (m, 4H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (ddd, *J* = 12.2, 10.2, 6.5 Hz, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  183.1, 165.5, 128.9 (br s), 128.4, 127.7 (br s), 126.5, 50.0, 30.2, 29.4, 27.7, 22.7, 13.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O: 323.2118; found 323.2119; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3063, 3029, 2957, 2930, 2871, 1730, 1634, 1494, 1451, 1419, 1363, 1328, 1275, 1206, 1164, 1104, 1077, 1028, 1001, 985, 950, 821

Synthesis of *N*-(1-(dibenzylamino)pentylidene)-4-nitrobenzamide (**3.26h**)



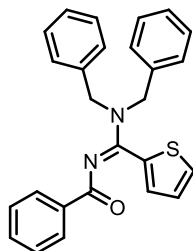
The compound was synthesized following the general procedure **5** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.1 mL, 0.270 mmol) and *p*-NO<sub>2</sub>BzCl (58 mg, 0.315 mmol). The crude brown residue (240 mg) was purified by flash column chromatography (11x1 cm; hexanes/Et<sub>2</sub>O : 8/2 then 1/1).

**Yield and physical aspect:** 89 mg, 92%; light brown powder

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.43 – 8.22 (m, 4H), 7.44 – 7.31 (m, 7H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 1.67 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 2H), 1.36 (dd, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.5, 170.7, 149.7, 143.3, 136.5, 135.7, 131.9,

130.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.8, 127.8, 126.7, 124.3, 123.3, 51.2, 51.0, 30.0, 29.4, 22.9, 13.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 430.2125; found 430.2125; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3116, 3063, 2957, 2871, 1690, 1601, 1520, 1495, 1423, 1343, 1310, 1292, 1276, 1106, 1013, 876, 859

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(thiophen-2-yl)methylene)benzamide (**3.26i**)

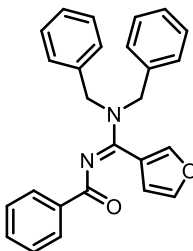


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in Et<sub>2</sub>O (3 mL), *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.1 mL, 0.270 mmol), thiophene (32 mg, 30 μL, 0.383 mmol, 1.7 eq.) and BzCl (48 mg, 40 μL, 0.338 mmol). The crude brown residue (152 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).<sup>18</sup>

**Yield and physical aspect:** 46 mg, 50%; black oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 14H), 7.18 (dd, *J* = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.1, 157.8, 136.7, 136.5, 133.0, 131.8, 129.7, 129.3, 129.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1, 51.3; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>OS: 411.1526; found 411.1538; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3061, 3027, 2918, 1636, 1548, 1519, 1494, 1449, 1421, 1347, 1309, 1277, 1241, 1219, 1160, 1052, 1021, 976

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(furan-3-yl)methylene)benzamide (**3.26j**)



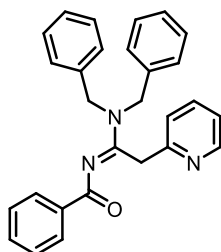
<sup>18</sup> The organolithium species was made following: Gilman, H.; Shirley, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1870-1871

The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in Et<sub>2</sub>O (3 mL), *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.1 mL, 0.270 mmol), 3-bromofuran (43 mg, 30  $\mu$ L, 0.293 mmol, 1.3 eq.) and BzCl (48 mg, 40  $\mu$ L, 0.338 mmol). The crude brown residue (147 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).<sup>19</sup>

**Yield and physical aspect:** 50 mg, 56%; light brown gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 14H), 6.39 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.1, 157.0, 143.3, 142.4, 136.7, 131.8, 129.6, 129.0, 128.2, 127.8, 118.1, 110.4. NCH<sub>2</sub> signals are missing. **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 395.1754; found 395.1749; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3062, 3029, 2918, 1632, 1597, 1539, 1504, 1495, 1450, 1312, 1294, 1254, 1184, 1161, 1073, 1059, 1022, 950, 874

Synthesis of *N*-(1-(dibenzylamino)-2-(pyridin-2-yl)ethylidene)benzamide (**3.26k**)



The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in Et<sub>2</sub>O (3 mL), PhLi (1.77M in Bu<sub>2</sub>O, 0.15 mL, 0.270 mmol), 2-picoline (25 mg, 30  $\mu$ L, 0.270 mmol) and BzCl (48mg, 40  $\mu$ L, 0.338 mmol). The crude dark yellow residue (200 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).<sup>20</sup>

**Yield and physical aspect:** 41 mg, 44%; yellow oil

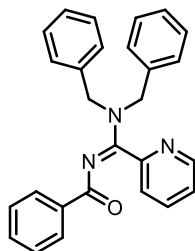
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 10H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.47 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.7, 164.3, 156.3, 149.3, 137.3, 136.9, 131.7, 129.7, 129.0, 128.7,

<sup>19</sup> The organolithium species was made following: Fukuyama, Y.; Kawashima, Y.; Miwa, T.; Tokoroyama, T. *Synthesis*, **1974**, 443-444

<sup>20</sup> The organolithium species was made following: Walter, L. A. *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, **1955**, 757

128.0, 127.7, 127.4, 126.7, 123.9, 122.0, 51.3, 50.7, 38.7; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O: 420.2070; found 420.2078; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3061, 3028, 2916, 1625, 1589, 1536, 1494, 1470, 1450, 1432, 1311, 1292, 1235, 1158, 948

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(pyridin-2-yl)methylene)benzamide (**3.26l**)

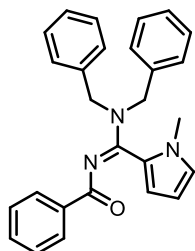


The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in Et<sub>2</sub>O (3 mL), *n*-BuLi (2.66M in hexanes, 0.1 mL, 0.270 mmol), 2-bromopyridine (46 mg, 30 μL, 0.293 mmol) and BzCl (48 mg, 40 μL, 0.338 mmol). The crude brown residue (160 mg) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).<sup>17</sup>

**Yield and physical aspect:** 25 mg, 27%; light brown oil

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.65 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 14H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (s, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.9, 163.6, 152.9, 149.6, 136.8, 136.5, 131.8, 129.8, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 124.2, 123.8, 51.7, 49.8; **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O: 406.1914; found 406.1907; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3061, 3028, 2918, 1634, 1531, 1494, 1452, 1426, 1310, 1277, 1249, 1160, 1074, 1060, 1023, 1000, 930, 895, 849

Synthesis of *N*-((dibenzylamino)(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)benzamide (**3.26m**)



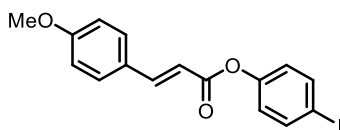
The compound was synthesized following the general procedure **6** using 50 mg (0.225 mmol) of cyanamide **3.5h** in THF (3 mL), *t*-BuLi (1.6M in hexanes, 0.17 mL, 0.270 mmol), *N*-methylpyrrole (24 mg, 30  $\mu$ L, 0.293 mmol) and BzCl (48 mg, 40  $\mu$ L, 0.338 mmol). The crude brown residue (127 mg) was purified by flash column chromatography (4x2.5 cm; from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).<sup>21</sup>

**Yield and physical aspect:** 21 mg, 23%; yellow gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 13H), 6.61 (*s app*, 1H), 6.23 (*s app*, 1H), 6.08 – 6.02 (m, 1H), 4.87 (*s*, 2H), 4.46 (*s*, 2H), 3.48 (*s*, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.9, 159.2, 137.1, 133.7, 131.6, 130.3, 129.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 125.0, 124.7, 111.3, 108.4, 35.0. NCH<sub>2</sub> signals are missing. **HRMS (ESI) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O: 408.2070; found 408.2065; **FTIR (cm<sup>-1</sup>):** 3062, 3029, 2918, 1712, 1634, 1598, 1560, 1517, 1494, 1450, 1429, 1412, 1359, 1311, 1274, 1239, 1219, 1153, 1059, 1023, 984

### Annexe 3: Procédures expérimentales du chapitre 4

Synthesis of 4-iodophenyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (**4.16**)



In a 100 mL round-bottom flask under Ar, 4-iodophenol (1.0 g, 4.54 mmol, 1 eq.), 4-methoxycinnamic acid (970 mg, 5.45 mmol, 1.2 eq.), EDC•HCl (1.05 g, 5.45 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (111 mg, 0.91 mmol, 0.2 eq.) were combined with DCM (20 mL) to give a yellow solution. The mixture was stirred at r.t overnight. The now colorless solution was diluted with DCM and the org. phase was washed with aq. 0.5M HCl soln. (x2) and sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> soln. The org. layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound without any further purification.

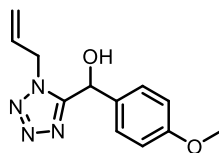
**Yield and physical aspect:** 1.63 g, 94%; white powder

<sup>21</sup> The organolithium species was made following: Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5319-5322



**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 4H), 6.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.5, 162.0, 150.9, 146.9, 138.6, 130.3, 126.9, 124.1, 114.6, 114.3, 89.8, 55.6; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3021, 2953, 2924, 2832, 1737, 1632, 1604, 1514, 1480, 1281, 1259, 1214, 1177, 1145, 827, 505; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 380.9982; found 380.9971

Synthesis of (±)-(1-allyl-1H-tetrazol-5-yl)(4-methoxyphenyl)methanol (**4.19**)

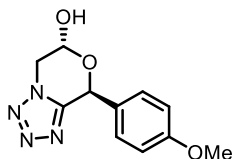


In a flame-dried 250 mL round-bottom flask under Ar, allyltetrazole **3.4a** (2.00 g, 18.16 mmol) was combined with THF/TMEDA (70/7 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to -98 °C and *n*-BuLi (2.5M in hexanes, 7.99 mL, 19.98 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. The deep red solution was stirred for 5 min and *p*-anisaldehyde **4.13** (3.21 g, 2.87 mL, 23.61 mmol, 1.3 eq.) was added. The mixture was stirred at -98 °C for 30 min and at r.t for 1h. The now orange solution was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl soln. and the aq. phase was extracted with EtOAc (x3). The combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude orange oil (5.5 g) was purified by flash column chromatography (10x2.5 cm; gradient from 0 to 40% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 4.46 g, 99%; orange oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (ddt, *J* = 16.4, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.79 (dd, *J* = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.1, 130.0, 127.8, 120.4, 114.5, 66.8, 55.5, 50.3; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 247.1190; found 247.1181

Synthesis of (±)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-6-ol (**4.12**)

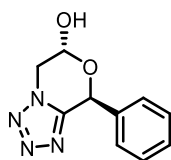


In a 100 mL round-bottom flask, allyltetrazole **4.19** (1.00 g, 4.06 mmol) was combined with H<sub>2</sub>O/1,4-dioxane (20/20 mL) to give a yellow solution. OsO<sub>4</sub> (4 wt% in H<sub>2</sub>O, 52 mg, 1.29 mL, 0.203 mmol, 0.05 eq.) was added followed by a portionwise addition of NaIO<sub>4</sub> (1.90 g, 8.93 mmol, 2.2 eq.). The mixture was stirred at r.t for 2h. The white suspension was diluted with EtOAc and the aq. phase was extracted with EtOAc (x3). The combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude dark brown oil (1.37 g) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min). Racemix mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/3).

**Yield and physical aspect:** 877 mg, 87%; off-white foam

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.29 (m, 1H, *cis+trans*), 7.29 – 7.26 (m, 2H, *cis+trans*), 6.90 – 6.86 (m, 3H, *cis+trans*), 6.17 (s, 1H, *trans*), 5.91 (s, 0.3H, *cis*), 5.74 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, *trans*), 5.49 – 5.45 (m, 0.3H, *cis*), 5.26 (br s, 0.3H, *cis*), 5.18 (br s, 1H, *trans*), 4.53 (t, *J* = 13.9 Hz, 1H, *trans*), 4.50 – 4.45 (m, 0.3H, *cis*), 3.78 (s, 4H, *cis+trans*); **<sup>13</sup>C NMR *trans*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5, 151.6, 129.4, 127.1, 114.4, 88.3, 67.7, 55.5, 50.4; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 249.0982; found 249.0973

Synthesis of (±)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-ol (**4.24**)



The required allyltetrazole was synthesized following the procedure described for **4.19**, using benzaldehyde as the electrophile. Then, in a 100 mL round-bottom flask, the allyltetrazole (363 mg, 1.68 mmol) was combined with H<sub>2</sub>O/1,4-dioxane (9/9 mL). OsO<sub>4</sub> (4 wt% in H<sub>2</sub>O, 21 mg, 0.53 mL, 0.084 mmol, 0.05 eq.) was added followed by a portionwise addition of NaIO<sub>4</sub> (788 mg, 3.69 mmol, 2.2 eq.). The mixture was stirred at r.t for 2h. The white suspension was diluted with EtOAc and the aq. phase was extracted with EtOAc (x3). The combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude residue (353 mg) was

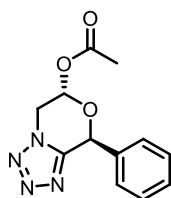
purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 60% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 324 mg, 88%; light-yellow semi-solid

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/4).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.33 (m, 6H, *cis+trans*), 6.22 (s, 1H, *trans*), 5.96 (s, 0.25H, *cis*), 5.75 – 5.70 (m, 1H, *trans*), 5.50 – 5.45 (m, 0.25H, *cis*), 5.25 – 5.19 (m, 1.25H, *cis+trans*), 4.56 – 4.48 (m, 1H, *trans*), 4.48 – 4.44 (m, 0.25H, *cis*)

Synthesis of (±)-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl acetate (**4.25**)



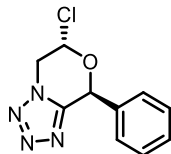
In a 25 mL round-bottom flask, oxabicyclic tetrazole **4.24** (280 mg, 1.28 mmol), Et<sub>3</sub>N (1.04 g, 1.4 mL, 10.26 mmol, 8 eq.) and DMAP (16 mg, 0.128 mmol, 0.1 eq.) were combined with DCM (4 mL). Ac<sub>2</sub>O (786 mg, 0.73 mL, 7.70 mmol, 6 eq.) was added dropwise and the reaction was stirred at r.t overnight. After completion, the mixture was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. and the aq. was extracted with DCM (x3). The combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude residue (500 mg) was purified by flash column chromatography (8x3cm; hexanes/EtOAc : 8/2 then 6/4).

**Yield and physical aspect:** 232 mg, 69%

Racemic mixture of diastereoisomers (*d.r cis/trans* : 1/2).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 – 7.37 (m, 7.5H, *cis+trans*), 6.78 – 6.73 (m, 1H, *trans*), 6.59 (t, *J* = 3.5 Hz, 0.5H, *cis*), 6.38 (s, 0.5H, *cis*), 6.23 (s, 1H, *trans*), 4.73 – 4.71 (m, 2H, *trans*), 4.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.5H, *cis*), 4.62 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 0.5H, *cis*), 2.16 (s, 3H, *trans*), 1.58 (s, 1.5H, *cis*); **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 261.0982; found 261.0988

Synthesis of (±)-6-chloro-8-phenyl-5,6-dihydro-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**4.26**)

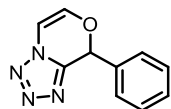


In a 25 mL round-bottom flask under Ar, oxabicyclic tetrazole **4.24** (132 mg, 0.610 mmol) was combined with DCM (3 mL) to give a colorless solution. The mixture was cooled down to 0 °C and pyridine (145 mg, 0.15 mL, 1.83 mmol, 3 eq.) and SOCl<sub>2</sub> (218 mg, 0.13 mL, 1.83 mmol, 3 eq.) were added dropwise in sequence. The mixture was stirred at r.t overnight and was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl soln. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were dried MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude yellow oil (114 mg) was purified by flash column chromatography (8x1 cm; hexanes/EtOAc : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 115 mg, 80%; yellow gum

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 – 7.41 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.0, 133.6, 130.1, 129.2, 128.0, 84.3, 71.3, 53.2; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OCl [M+H]<sup>+</sup>: 237.0538; found 237.0549

Synthesis of 8-phenyl-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**4.28**)

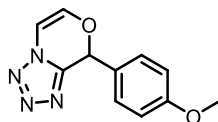


In a 25 mL round-bottom flask, oxabicyclic tetrazole **4.24** (200 mg, 0.917 mmol) and TsCl (263 mg, 1.38, 1.5 eq.) were combined with DCM (5 mL) to give a colorless solution. Et<sub>3</sub>N (185 mg, 0.24 mL, 1.83 mmol, 2 eq.) was added and the mixture was refluxed overnight. The orange solution was allowed to cool to r.t and was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl soln. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown residue (160 mg) was purified by flash column chromatography (3x2.5 cm; gradient from 0 to 20% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 59 mg, 32%; light-yellow oil that solidified overtime

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.4, 137.1, 134.4, 130.2, 129.2, 127.1, 104.8, 75.3; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 201.0771; found 201.0767

Synthesis of 8-(4-methoxyphenyl)-8H-tetrazolo[5,1-c][1,4]oxazine (**4.29**)

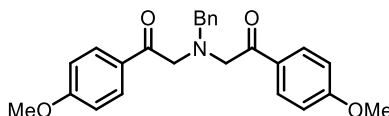


In a 25 mL round-bottom flask, oxabicyclic tetrazole **4.12** (853 mg, 3.44 mmol) and TsCl (984 mg, 5.16, 1.5 eq.) were combined with THF (10 mL) to give a light-yellow solution. Et<sub>3</sub>N (1.04 g, 1.44 mL, 10.32 mmol, 3 eq.) was added and the mixture was refluxed for 1 day. The brown suspension was allowed to cool to r.t and was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl soln. The aq. phase was extracted with DCM (x3) and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown residue (1.37 g) was purified by flash column chromatography (5x2.5 cm; gradient from 0 to 30% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 254 mg, 32%; yellow semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 146.6, 137.1, 128.9, 126.5, 114.6, 104.6, 75.2, 55.5; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 231.0877; found 231.0867

Synthesis of 2,2'-(benzylazanediy)bis(1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one) (**4.32**)

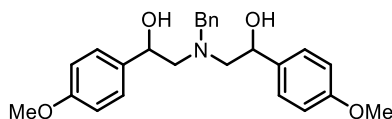


In a 500 mL round-bottom flask under Ar, benzylamine (2.21 g, 2.26 mL, 20.70 mmol), 2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (10.0 g, 43.46 mmol, 2.1 eq.) and Et<sub>3</sub>N (4.61 g, 6.35 mL, 2.2 eq.) were combined with THF (150 mL) to give a white suspension. The mixture was stirred at r.t overnight. The now yellow suspension was filtered on a cotton pad and the filtrate was diluted with EtOAc. The org. layer was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln., dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (8.87 g) was purified by flash column chromatography (7x5 cm, hexanes/EtOAc : 7/3).

**Yield and physical aspect:** 6.94 g, 83%; amber oil

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 – 7.93 (m, 4H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 6.92 – 6.86 (m, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.86 (s, 6H); **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.0, 163.8, 163.7, 132.3, 130.7, 129.3, 129.1, 128.5, 113.8, 59.5, 55.6, 53.6; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2937, 2840, 1683, 1600, 1575, 1512, 1424, 1308, 1258, 1169, 1028, 844; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 404.1856; found 404.1847

Synthesis of 2,2'-(benzylazanediy)bis(1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol) (**4.33**)



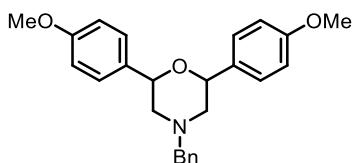
In a 250 mL round-bottom flask, diketone **4.32** (6.44 g, 15.96 mmol) was combined with MeOH (60 mL). The mixture was cooled down to 0 °C and NaBH<sub>4</sub> (2.42 g, 63.84 mmol, 4 eq.) was added portionwise over 20 min. The mixture was stirred at 0 °C for 2h and at r.t for 3h. The mixture was quenched with water and the aq. phase was extracted with EtOAc (x3). The combined org. layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound without any further purification.

Mixture of diastereoisomers *syn/anti* : 3/4.

**Yield and physical aspect:** 5.58 g, 86%; yellow semi-solid

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 – 7.28 (m, 7H, *syn+anti*), 7.26 – 7.18 (m, 9H, *syn+anti*), 6.89 – 6.83 (m, 7H, *syn+anti*), 4.71 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 2H, *anti*), 4.65 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 2H, *syn*), 3.96 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, *anti*), 3.80 (s, 2H, *syn*), 3.79 (s, 11H, *syn+anti*), 3.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, *anti*), 3.28 (br s, 3H, *syn+anti*), 2.84 (dd, *J* = 13.3, 4.4 Hz, 2H, *anti*), 2.80 – 2.75 (m, 3H, *syn*), 2.70 (dd, *J* = 13.3, 3.3 Hz, 2H, *anti*); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2 (*syn+anti*), 138.5 (*syn*), 138.4 (*anti*), 134.6 (*syn*), 134.4 (*anti*), 129.3 (*anti*), 129.2 (*syn*), 128.7 (*anti*), 128.6 (*syn*), 127.6 (*anti*), 127.4 (*syn*), 127.4 (*syn*), 127.3 (*anti*), 113.9 (*syn+anti*), 71.8 (*syn*), 70.6 (*anti*), 63.6 (*syn*), 62.7 (*anti*), 60.0 (*anti*), 59.9 (*syn*), 55.4 (*syn+anti*); **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3403, 2935, 2835, 1612, 1512, 1246, 1173, 1033, 829; **HRMS (ESI)**: Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 408.2169; found 408.2164

Synthesis of 4-benzyl-2,6-bis(4-methoxyphenyl)morpholine (**4.34**)



In a 100 mL round-bottom flask, diol **4.33** (5.58 g, 13.69 mmol) was combined with toluene (30 mL) and water (5 mL). Concentrated H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> solution (98-95%) (1.34 g, 0.73 mL, 13.69 mmol, 1 eq.) was added and the mixture was stirred at 110 °C overnight. The now brown biphasic media was diluted with EtOAc and sat. aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> soln. The aq. phase was extracted with EtOAc (x3) and the combined org. layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude brown oil (5.3 g) was purified by flash column chromatography (8x5 cm; hexanes/EtOAc : 9/1 then 8/2).

**Yield and physical aspect:** 1.75 g, 32%; yellow solid (*trans*)

Other diastereoisomer: 2.34 g, 42%; white powder after trituration in MeOH (*cis*)

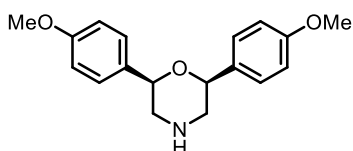
**Overall yield:** 4.09 g, 74%

**<sup>1</sup>H NMR *trans*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.28 (m, 9H), 6.90 – 6.84 (m, 4H), 4.80 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.61 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.84 – 2.73 (m, 4H);

**<sup>13</sup>C NMR *trans*** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 137.9, 132.8, 129.5, 128.7, 128.4, 127.4, 113.7, 72.2, 63.7, 57.2, 55.4; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3003, 2955, 2922, 2796, 2758, 1611, 1583, 1510, 1457, 1303, 1243, 1174, 1148, 1108, 1082, 1030, 1004, 936, 922, 834, 821, 805, 785, 746, 699, 595, 571

**<sup>1</sup>H NMR *cis*** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.27 (m, 9H), 6.92 – 6.85 (m, 4H), 4.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR *cis*** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 137.6, 133.0, 129.4, 128.5, 127.7, 127.3, 113.8, 78.0, 63.2, 60.2, 55.4; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3047, 2999, 2947, 2914, 2876, 2806, 1611, 1511, 1457, 1441, 1303, 1245, 1219, 1169, 1092, 918, 901, 828, 751, 709, 700, 581, 566; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 390.2064; found 390.2055

Synthesis of *cis*-2,6-bis(4-methoxyphenyl)morpholine (**4.9**)

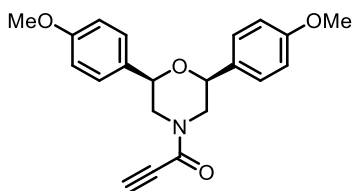


In a 50 mL round-bottom flask, *cis*-morpholine **4.34a** (500 mg, 1.28 mmol) was combined with THF/MeOH : 1/1 (10 mL). The flask was purged and backfilled with Ar and Pd/C (10%) (272 mg, 0.26 mmol, 0.2 mol%) was added. The flask was purged with Ar and then with H<sub>2</sub> (x3). The mixture was stirred at r.t for 3h. The mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was evaporated in vacuo to yield the title compound without any further purification.

**Yield and physical aspect:** 362 mg, 94%; light brown powder

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.32 (m, 4H), 6.94 – 6.83 (m, 4H), 4.65 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.10 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 12.6, 10.5 Hz, 2H), 2.22 (br s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 132.9, 127.5, 113.9, 79.3, 55.4, 52.8; **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 2954, 2835, 1613, 1513, 1302, 1246, 1175, 1082, 1033, 828, 555; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 322.1414; found 322.1408

Synthesis of *cis*-1-2,6-bis(4-methoxyphenyl)morpholino)prop-2-yn-1-one (**4.35**)



In a 50 mL round-bottom flask under Ar, *cis*-morpholine **4.9** (360 mg, 1.20 mmol) and propiolic acid (133 mg, 0.12 mL, 1.80 mmol, 1.5 eq.) were combined with DCM (8 mL) to give a brown solution. A solution of EDC•HCl (276 mg, 1.44 mmol, 1.2 eq.) in DCM (2 mL) was added dropwise at r.t and the mixture was stirred overnight. The mixture was diluted with DCM and the org. phase was washed with aq. 0.5M HCl soln. (x2) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> soln. The org. layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo to yield the title compound without any further purification.

**Yield and physical aspect:** 415 mg, 98%; light-yellow powder

Mixture 1/1 of rotamers A/B

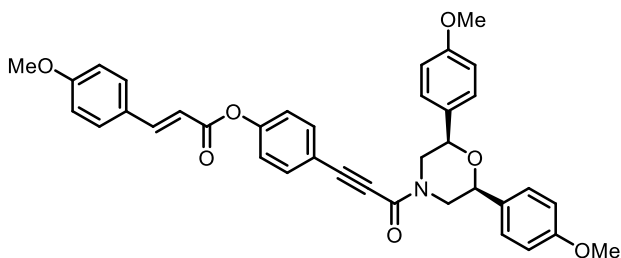
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.35 (m, 8H, A+B), 6.96 – 6.88 (m, 8H, A+B), 4.70 – 4.65 (m, 2H, A), 4.64 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 2H, B), 4.58 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 2H, A), 4.45 – 4.40 (m, 2H, B), 3.82 (s, 6H, A or B), 3.81 (s, 6H, A or B), 3.25 (dd, *J* = 13.5, 10.9 Hz, 2H, B), 3.17 (s, 2H, A+B), 2.81 (dd, *J* = 13.4, 10.9 Hz, 2H, A)



$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 159.7, 151.9, 130.9, 130.8, 127.7, 127.5, 114.2, 114.1, 80.1, 78.2, 77.5, 75.3, 55.5, 55.4, 53.0, 47.5

**FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3270, 2837, 2106, 1636, 1515, 1433, 1247, 1176, 1077, 1031, 831; **HRMS (ESI):** Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 352.1543; found 352.1534

Synthesis of *cis*-4-(3-2,6-bis(4-methoxyphenyl)morpholino)-3-oxoprop-1-yn-1-yl)phenyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (**4.36**)



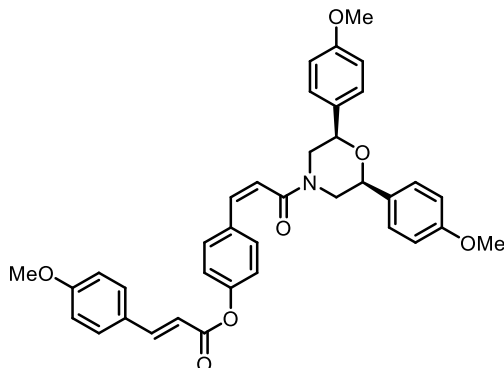
In a 50 mL round-bottom flask under Ar, *cis*-morpholine **4.9** (410 mg, 1.17 mmol), iodoaryl **4.16** (489 mg, 1.29 mmol, 1.1 eq.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (16 mg, 0.023 mmol, 0.02 eq.), CuI (9 mg, 0.046 mmol, 0.04 eq.) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (237 mg, 0.33 mL, 2.34 mmol, 2 eq.) were combined with THF (6 mL) to give a yellow solution. The mixture was stirred under reflux overnight. The now black solution was concentrated in vacuo and the black residue (1.27 g) was purified on silica (7x2.5 cm; from 0 to 40% EtOAc in hexanes over 10 min).

**Yield and physical aspect:** 228 mg, 32%; light-yellow amorphous

Mixture 1/1 of rotamers A/B

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H, A+B), 7.61 – 7.56 (m, 4H, A+B), 7.56 – 7.52 (m, 4H, A), 7.44 – 7.38 (m, 8H, A+B), 7.23 – 7.18 (m, 4H, B), 6.97 – 6.93 (m, 8H, A+B), 6.93 – 6.90 (m, 4H, A+B), 6.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H, A+B), 4.74 (d app,  $J = 13.5$  Hz, 2H, A), 4.69 (dd,  $J = 10.8, 2.6$  Hz, 2H, B), 4.62 (dd,  $J = 10.9, 2.7$  Hz, 2H, A), 4.49 (d app,  $J = 12.8$  Hz, 2H, B), 3.85 (s, 6H, A+B), 3.82 (s, 6H, A or B), 3.81 (s, 6H, A or B), 3.30 (dd,  $J = 13.4, 10.8$  Hz, 2H, B), 2.85 (dd,  $J = 13.5, 10.9$  Hz, 2H, A);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 162.0, 159.8, 159.6, 153.1, 152.4, 147.1, 133.9, 131.0, 130.9, 130.3, 127.6, 127.5, 126.8, 122.3, 117.6, 114.6, 114.2, 114.1, 114.0, 81.0, 78.2, 77.5, 55.5, 55.4, 55.4, 53.2, 47.6; **FTIR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )** 3001, 2909, 2837, 2214, 1731, 1630, 1601, 1513, 1424, 1247, 1204, 1172, 1127, 1075, 1030, 828; **HRMS (ESI):** Calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 604.2330; found 604.2328

Synthesis of *cis*-4-((*Z*)-3-(2,6-bis(4-methoxyphenyl)morpholino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl (*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (**4.37**)



In a 50 mL round-bottom flask, alkyne **4.36** (157 mg, 0.260 mmol) was combined with DCM/EtOH : 1/1 (6 mL). The flask was purged and backfilled with Ar and Pd Lindlar (5%) (277 mg, 0.130 mmol, 0.5 mol%) was added. The flask was purged with Ar and then with H<sub>2</sub> (x3). The mixture was stirred at r.t overnight. The mixture was filtered through a syringe filter (0.45  $\mu$ m) and the filtrate was evaporated in vacuo. The crude light-yellow oil (167 mg) was purified by flash column chromatography (12x1 cm; hexanes/EtOAc : 1/1).

**Yield and physical aspect:** 151 mg, 96%; white amorphous

Mixture 1/1 of rotamers A/B

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 16.1Hz, 2H, A+B), 7.63 – 7.61 (m, 4H, A+B), 7.52 – 7.50 (m, 4H, A+B), 7.40 – 7.38 (m, 4H, A), 7.29 – 7.27 (m, 4H, A+B), 7.17 – 7.15 (m, 4H, B), 6.99 – 6.97 (m, 4H, A+B), 6.94 – 6.92 (m, 4H, A), 6.87 – 6.85 (m, 4H, B), 6.85 (d,  $J$  = 12.4Hz, 2H, A+B), 6.59 (d,  $J$  = 16.1Hz, 2H, A+B), 6.14 (d,  $J$  = 12.4Hz, 2H, A+B), 4.61 (d app,  $J$  = 13.1Hz, 2H, A), 4.49 (dd,  $J$  = 10.9, 2.7Hz, 2H, A), 3.90 (dd,  $J$  = 10.8, 2.6Hz, 2H, B), 3.88 – 3.85 (m, 2H, B), 3.84 (s, 6H, A+B), 3.79 (s, 6H, A), 3.76 (s, 6H, B), 3.01 (dd,  $J$  = 13.3, 10.8Hz, 2H, B), 2.78 (dd,  $J$  = 13.1, 10.9Hz, 2H, A); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, MeOD)  $\delta$  168.3 (A+B), 168.3 (A), 168.3 (B), 165.8 (A+B), 165.8 (A), 165.8 (B), 162.1 (A+B), 162.1 (A), 162.1 (B), 159.7 (A), 159.7 (B), 151.5 (A+B), 151.5 (A), 151.5 (B), 147.9 (A+B), 147.9 (A), 147.9 (B), 134.5 (A+B), 134.5 (A), 134.5 (B), 131.5 (A+B), 131.5 (A), 131.5 (B), 131.1 (A+B), 131.1 (A), 131.1 (B), 130.7 (A+B), 130.7 (A), 130.7 (B), 130.5 (A+B), 130.5 (A), 130.5 (B), 128.5 (B), 128.4 (A), 126.8 (A), 126.8 (B), 123.6 (A+B), 123.6 (A), 123.6 (B), 123.2 (A+B), 123.2 (A), 123.2 (B), 115.2 (A+B), 115.2 (A), 115.2 (B), 114.8 (A+B), 114.8 (A), 114.8 (B), 114.6 (A), 114.5 (B),

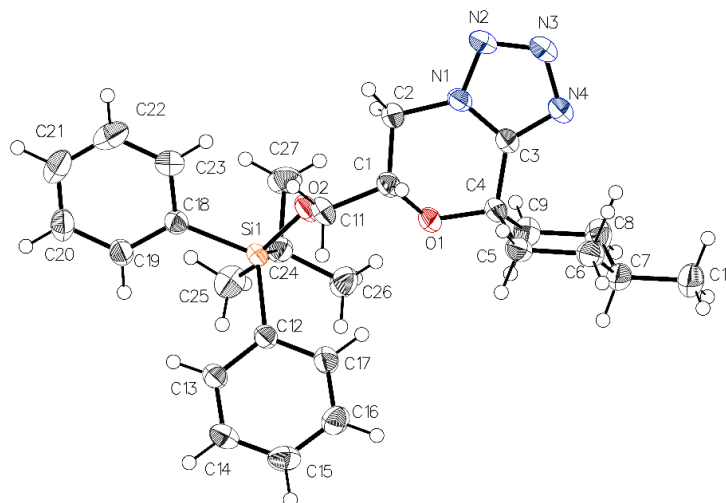
77.5 (B), 76.9 (A), 55.9 (A+B), 55.9 (A), 55.9 (B), 54.2 (A), 54.2 (B), 52.2 (B), 46.8 (A); **FTIR (neat, cm<sup>-1</sup>)** 3026, 2956, 2929, 2837, 1723, 1631, 1600, 1512, 1458, 1438, 1244, 1199, 1167, 1127, 1077, 1028, 910, 826, 727, 557; **HRMS (ESI):** Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 606.2486; found 606.2511

## Annexe 4: Données rayon X

### X-Ray data for compound 2.30k

Crystal data and structure refinement for **2.30k**

Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Si
Formula weight	476.69
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
a/Å	12.8276(4)
b/Å	16.6602(5)
c/Å	12.9265(4)
α/°	90
β/°	105.7990(10)
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	2658.17(14)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.191
μ/mm <sup>-1</sup>	0.653
F(000)	1024.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.21 × 0.19 × 0.17
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	6.23 to 121.444
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -21 ≤ k ≤ 21, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	49958
Independent reflections	6121 [R <sub>int</sub> = 0.0396, R <sub>sigma</sub> = 0.0223]
Data/restraints/parameters	6121/0/312
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.054
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0422, wR <sub>2</sub> = 0.1109
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0442, wR <sub>2</sub> = 0.1129
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.31/-0.35

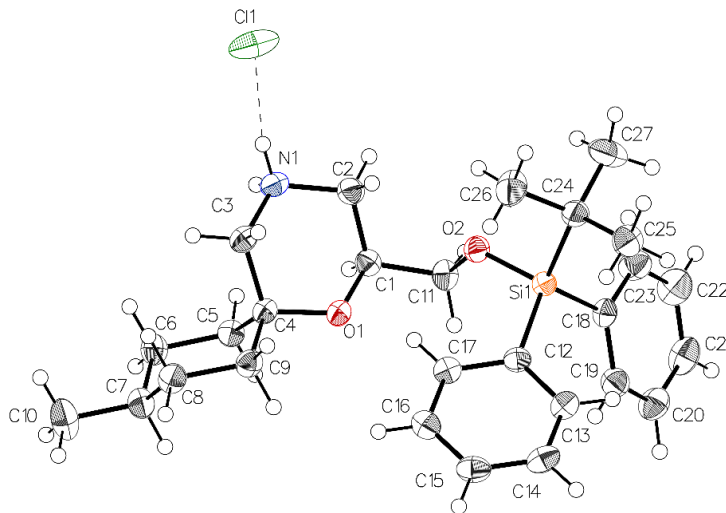


## X-Ray data for compound 2.31k

### Crystal data and structure refinement for 2.31k.

Empirical formula	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> ClNO <sub>2</sub> Si
Formula weight	474.14
Temperature/K	150
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbca
a/Å	7.5356(2)
b/Å	27.6070(7)
c/Å	28.3345(8)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	5894.6(3)
Z	8
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.069
μ/mm <sup>-1</sup>	1.099
F(000)	2048.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.21 × 0.16 × 0.12
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	5.57 to 121.358
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -35 ≤ k ≤ 33, -32 ≤ l ≤ 36
Reflections collected	80746
Independent reflections	6755 [R <sub>int</sub> = 0.0366, R <sub>sigma</sub> = 0.0163]
Data/restraints/parameters	6755/0/302

Goodness-of-fit on  $F^2$  1.050  
 Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  $R_1 = 0.0458$ ,  $wR_2 = 0.1286$   
 Final R indexes [all data]  $R_1 = 0.0487$ ,  $wR_2 = 0.1314$   
 Largest diff. peak/hole /  $e \text{ \AA}^{-3}$  0.84/-0.77

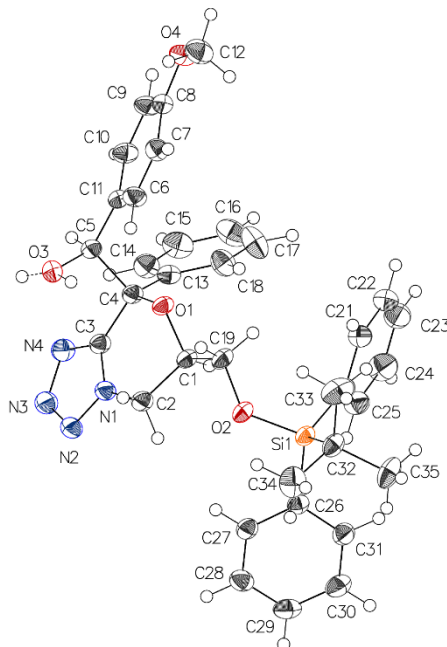


### X-Ray data for compound 2.39a

#### Crystal data and structure refinement for 2.39a.

Empirical formula	$C_{35}H_{38}N_4O_4Si$
Formula weight	606.78
Temperature/K	150
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
$a/\text{\AA}$	7.6828(3)
$b/\text{\AA}$	11.2484(4)
$c/\text{\AA}$	18.7649(6)
$\alpha/^\circ$	99.560(1)
$\beta/^\circ$	98.820(1)
$\gamma/^\circ$	96.836(1)
Volume/ $\text{\AA}^3$	1562.75(10)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.290
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.664
F(000)	644.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.35 \times 0.15 \times 0.09$
Radiation	GaK $\alpha$ ( $\lambda = 1.34139$ )
$2\theta$ range for data collection/ $^\circ$	7.01 to 121.444

Index ranges	$-9 \leq h \leq 9, -14 \leq k \leq 14, -24 \leq l \leq 24$
Reflections collected	37992
Independent reflections	7163 [ $R_{\text{int}} = 0.0326, R_{\text{sigma}} = 0.0225$ ]
Data/restraints/parameters	7163/0/410
Goodness-of-fit on $F^2$	1.090
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0470, wR_2 = 0.1171$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0482, wR_2 = 0.1186$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.29/-0.41

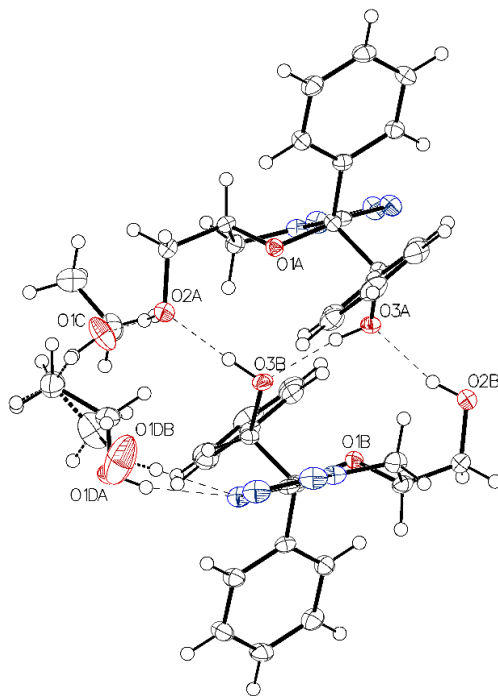


## X-Ray data for compound 2.40

Crystal data and structure refinement for **2.40**.

Empirical formula	$C_{20}H_{24}N_4O_4$
Formula weight	384.43
Temperature/K	100
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}$	10.3902(3)
$b/\text{\AA}$	19.3301(4)
$c/\text{\AA}$	19.4523(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	90
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	3906.87(16)

Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.307
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.762
F(000)	1632.0
Crystal size/ $\text{mm}^3$	$0.16 \times 0.13 \times 0.11$
Radiation	CuK $\alpha$ ( $\lambda = 1.54178$ )
2 $\theta$ range for data collection/ $^\circ$	6.446 to 140.184
Index ranges	$-9 \leq h \leq 12, -23 \leq k \leq 23, -23 \leq l \leq 23$
Reflections collected	48890
Independent reflections	7178 [ $R_{\text{int}} = 0.0304, R_{\text{sigma}} = 0.0190$ ]
Data/restraints/parameters	7178/7/543
Goodness-of-fit on $F^2$	1.051
Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0362, wR_2 = 0.1008$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0375, wR_2 = 0.1045$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.35/-0.30
Flack parameter	0.28(5)



### X-Ray data for compound S4

Crystal data and structure refinement for S4.

Empirical formula	$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SSi}$
Formula weight	585.81
Temperature/K	150

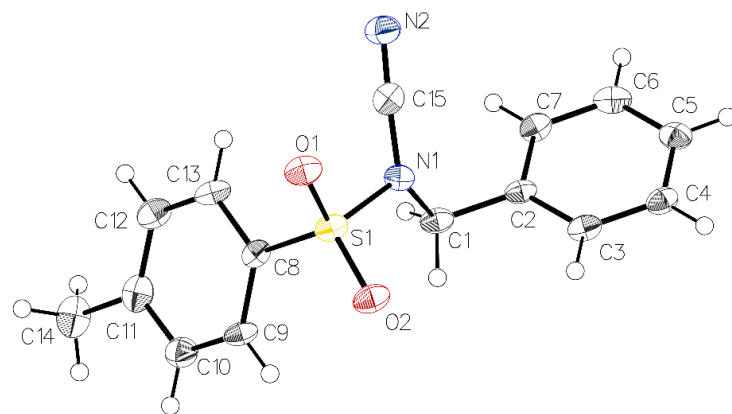




## X-Ray data for compound 3.5m

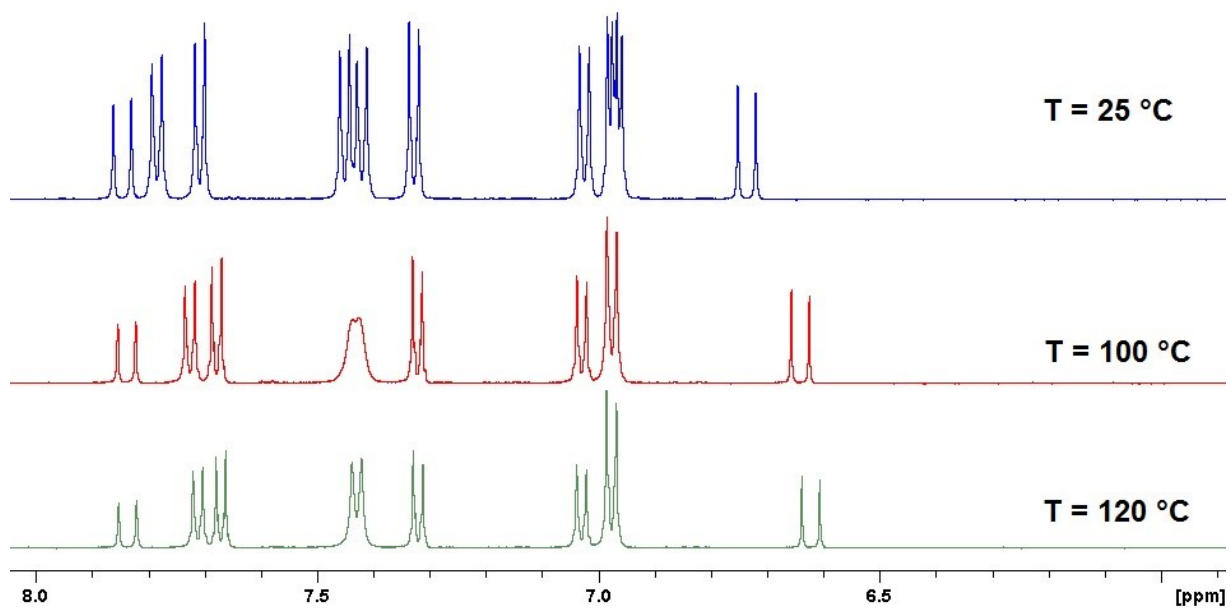
### Crystal data and structure refinement for 3.5m.

Empirical formula	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
Formula weight	286.34
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
a/Å	16.841(4)
b/Å	5.6854(12)
c/Å	16.077(3)
α/°	90
β/°	117.048(9)
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	1371.0(5)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.387
μ/mm <sup>-1</sup>	2.125
F(000)	600.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.19 × 0.14 × 0.1
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2Θ range for data collection/°	5.892 to 140.15
Index ranges	-20 ≤ h ≤ 20, -6 ≤ k ≤ 6, -19 ≤ l ≤ 18
Reflections collected	16451
Independent reflections	2469 [R <sub>int</sub> = 0.0551, R <sub>sigma</sub> = 0.0331]
Data/restraints/parameters	2469/0/182
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.186
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0533, wR <sub>2</sub> = 0.1695
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0739, wR <sub>2</sub> = 0.2524
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	0.73/-1.08

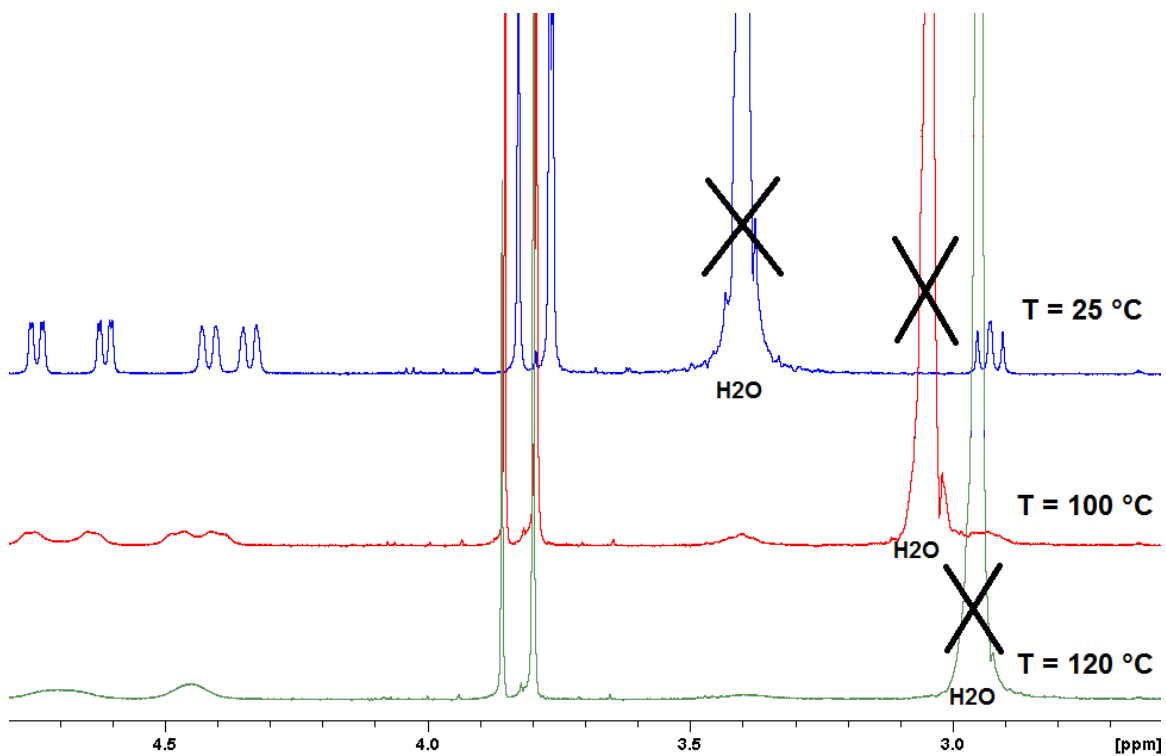


## Annexe 5: Coalescence des signaux RMN de 4.36

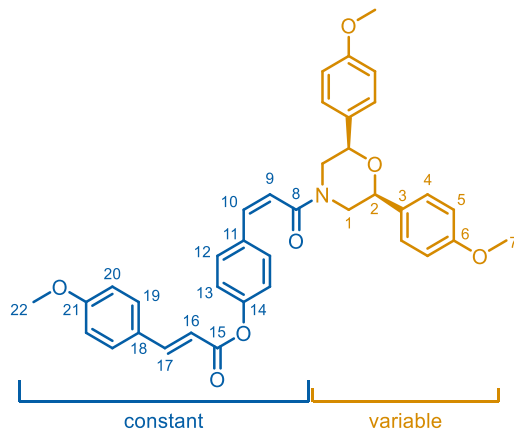
Région aromatique (DMSO- $d_6$ ):



Région aliphatique (DMSO- $d_6$ ):



## Annexe 6: Attribution des signaux RMN du composé 4.37



### ROTAMER A:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 (d,  $J = 16.1$ Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 7.63-7.61 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 7.52-7.50 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.40-7.38 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 7.29-7.27 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 6.99-6.97 (m, 2H, H<sub>20</sub>), 6.94-6.92 (m, 4H, H<sub>5</sub>), 6.85 (d,  $J = 12.4$ Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6.59 (d,  $J = 16.1$ Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 6.14 (d,  $J = 12.4$ Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 4.61 (d app,  $J = 13.1$ Hz, 2H, H<sub>1,eq</sub>), 4.49 (dd,  $J = 10.9, 2.7$ Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 3.79 (s, 6H, H<sub>7</sub>), 2.78 (dd,  $J = 13.1, 10.9$ Hz, 2H, H<sub>1,ax</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  168.3 (C<sub>8</sub>), 165.8 (C<sub>15</sub>), 162.1 (C<sub>21</sub>), 159.7 (C<sub>6</sub>), 151.5 (C<sub>14</sub>), 147.9 (C<sub>17</sub>), 134.5 (C<sub>10</sub>), 131.5 (C<sub>18</sub>), 131.1 (C<sub>19</sub>), 130.7 (C<sub>11</sub>), 130.5 (C<sub>12</sub>), 128.4 (C<sub>4</sub>), 126.8 (C<sub>3</sub>), 123.6 (C<sub>9</sub>), 123.2 (C<sub>13</sub>), 115.2 (C<sub>20</sub>), 114.8 (C<sub>16</sub>), 114.6 (C<sub>5</sub>), 76.9 (C<sub>2</sub>), 54.2 (C<sub>7</sub>), 55.9 (C<sub>22</sub>), 46.8 (C<sub>1</sub>)

### ROTAMER B:

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 (d,  $J = 16.1$ Hz, 1H, H<sub>17</sub>), 7.63-7.61 (m, 2H, H<sub>19</sub>), 7.52-7.50 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 7.29-7.27 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 7.17-7.15 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 6.99-6.97 (m, 2H, H<sub>20</sub>), 6.87-6.85 (m, 4H, H<sub>5</sub>), 6.85 (d,  $J = 12.4$ Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6.59 (d,  $J = 16.1$ Hz, 1H, H<sub>16</sub>), 6.14 (d,  $J = 12.4$ Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.90 (dd,  $J = 10.8, 2.6$ Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 3.88-3.85 (m, 2H, H<sub>1,eq</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>22</sub>), 3.76 (s, 6H, H<sub>7</sub>), 3.01 (dd,  $J = 13.3, 10.8$ Hz, 2H, H<sub>1,ax</sub>); **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, MeOD)  $\delta$  168.3 (C<sub>8</sub>), 165.8 (C<sub>15</sub>), 162.1 (C<sub>21</sub>), 159.7 (C<sub>6</sub>), 151.5 (C<sub>14</sub>), 147.9 (C<sub>17</sub>), 134.5 (C<sub>10</sub>), 131.5 (C<sub>18</sub>), 131.1 (C<sub>19</sub>), 130.7 (C<sub>11</sub>), 130.5 (C<sub>12</sub>), 128.5 (C<sub>4</sub>), 126.8 (C<sub>3</sub>), 123.6 (C<sub>9</sub>), 123.2 (C<sub>13</sub>), 115.2 (C<sub>20</sub>), 114.8 (C<sub>16</sub>), 114.5 (C<sub>5</sub>), 77.5 (C<sub>2</sub>), 55.9 (C<sub>22</sub>), 54.2 (C<sub>7</sub>), 52.2 (C<sub>1</sub>)